

Alexei Lyssenko

Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4- Hydroxyphenyl)-[4-(4- hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol-2- yl]methanon sowie Synthese von Brevicollinderivaten



Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV -
Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg

2003

Die vorliegende Arbeit entstand von Februar 1999 bis April 2002 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. S. Mahboobi am Institut für Pharmazie der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg.

Promotionsgesuch eingereicht: 20.02.2003

Mündliche Prüfung: 15.04.2003

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. W. Wiegrebe (Vorsitzender)
Prof. Dr. S. Mahboobi (Erstgutachter)
Prof. Dr. S. Elz (Zweitgutachter)
Prof. Dr. M. Liefländer

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem hochverehrten Lehrer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. S. Mahboobi, für die interessante Themenstellung und die sehr guten Arbeitsbedingungen in seiner Arbeitsgruppe. Mit seinem persönlichen Interesse, das den nötigen Raum zur chemischen Entfaltung ließ, trug er entscheidend zum Gelingen der vorliegenden Arbeit bei.

Herrn Prof. Dr. W. Wiegrebe danke ich herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, seine stete Diskussionsbereitschaft, seine freundliche Unterstützung und die kritische Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. S. Elz danke ich für seine freundliche Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei

Herrn Dr. T. Burgemeister für seine stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft, sowie ihm und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme der 250- und 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren,

Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn J. Kiermeier und Herrn W. Söllner für die Aufnahme der Massenspektren,

Herrn H. Schüler und Herrn G. Wandler für die Elementaranalysen,

Meinen Laborkollegen Dr. J. Hockemeier, Dr. A. Popp, Dr. S. Eluwa für viele wertvolle praktische Ratschläge im chemischen und außerchemischen Bereich,

Frau A. Haberkern für ihr sonniges Gemüt, mit dem sie so manchen Tiefpunkt überwinden half,

mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. Sellmer, Herrn Dr. H. Pongratz, Herrn Dr. M. Frieser, Herrn Dr. E. Eichhorn und Herrn Dr. H. Hufsky für die freundliche Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Diskussion von chemischen und spektroskopischen Fragestellungen,

Herrn K. Ziereis für die Hilfe bei vielen technischen Problemen,

Allen Kollegen und Mitarbeitern des Lehrstuhls für das angenehme und kooperative Arbeitsklima,

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meiner Familie, die mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1<i>H</i>-imidazol-2-yl]methanon aus <i>Botryllus leachi</i>	1
1.1	<i>Herkunft und Einteilung</i>	1
1.2	<i>Synthese des Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (Botryllazin B) und von (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1<i>H</i>-imidazol-2-yl]methanon</i>	6
1.2.1	Synthese des Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (2) (Botryllazin B)	6
1.2.2	Synthese des Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]methanon (3)	9
1.2.3	Zusammenfassung	13
1.3	<i>Darstellung verschiedener Strukturkomponenten und Derivate von Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1<i>H</i>-imidazol-2-yl]methanon</i>	13
1.3.1	Einleitung	13
1.3.2	Synthese von Phenylpyrazin-2-yl-methanonen mit Variationen am Phenylring	14
1.3.3	Herstellung von 5(6)-Phenylpyrazin-2-yl-methanonen mit Variationen am Phenylring	16
1.3.4	Herstellung der Phenylimidazolmethanone	17
1.3.5	Zusammenfassung	20

2	Synthese verschiedener Derivate des Alkaloids Brevicollin aus <i>Carex brevicollis</i> DC	21
2.1	<i>β-Carboline - Pharmakologie und Synthesen</i>	21
2.1.1	Einführung	21
2.1.2	Biologisch aktive Alkaloide mit β -Carbolin-Struktur	22
2.1.3	Biosynthetische Herkunft und Einteilung der β -Carboline	26
2.1.4	Synthesemöglichkeiten für 1-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline	27
2.1.5	Diastereoselektive <i>Michael</i> -Additionen	29
2.1.6	Darstellung des chiralen <i>Michael</i> -Akzeptors (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(<i>tert</i> .-Butyloxycarbonyl)-2-(2-(<i>E</i>)-nitroethenyl)pyrrolidin (82)	29
2.1.7	<i>Pictet-Spengler</i> -Reaktion	31
2.1.8	Zusammenfassung der biologischen Aktivitäten der β -Carboline	35
2.1.9	Problemstellung	35
2.2	<i>Synthese von Brevicollin-Derivaten</i>	36
2.2.1	Indolo- β -Carboline	36
2.2.2	<i>Michael</i> -Reaktionen mit Indol als <i>Michael</i> -Donor	38
2.2.3	Synthese verschiedener Brevicollin-Derivaten nach <i>Mahboobi et al.</i> ¹⁶⁰	40
2.2.4	Zusammenfassung und Ausblick	46

3	Zusammenfassung	47
3.1	<i>Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus Botryllus leachi und deren Derivate</i>	47
3.2	<i>Synthese von Derivaten des Alkaloids Brevicollin</i>	49
4	Experimenteller Teil	51
4.1	<i>Allgemeine Angaben</i>	51
4.2	<i>Synthesevorschriften und analytische Daten</i>	52
4.2.1	Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon und deren Derivate	52
4.2.2	Synthese neuer Brevicollin-Derivate	84
5	Literaturverzeichnis	127
6	Anhang	139
6.1	<i>Formelübersichten</i>	139
6.1.1	Formelübersicht Kapitel 1	139
6.1.2	Formelübersicht Kapitel 2	143
6.1.3	Daten zu den Röntgenstrukturanalysen von 44a	145

Abkürzungen

Zusätzlich zu den gängigen chemischen und physikalischen Abkürzungen werden im Text und in den Schemata folgende Abkürzungen verwendet:

abs.	wasserfrei
aromat.	Aromatisch
Ausb.	Ausbeute
Ber.	Elementaranalyse: berechnete Molekularmassenanteile [%]
<i>BN</i>	<i>Bischler-Napieralski</i>
br.	breit
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
Celite [®]	Celite 535 [®]
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
dd	Dublett vom Dublett
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DIPA	Diisopropylamin
EI-MS	Elektronenstoss-Ionisations-Massenspektrometrie
Essigester(Ee)	Ethylacetat
Ether(Et ₂ O)	Diethylether
EtOH	Ethanol
Gef.	Elementaranalyse: gefundene Molekularmassenanteile [%]
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
¹ H-NMR	Protonen-Kernresonanzspektrum
IR	Infrarot
<i>i. Vak.</i>	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur

m	Multiplett
M ⁺	Molpeak
m/z	Verhältnis von Masse [u] zu Ladung [e]
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute
MS	Massenspektrum
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
org.	organische
PE	Petrol ether (40:60)
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
<i>PS</i>	<i>Pictet-Spengler</i>
qu.	Quadruplett
Raumtemp.	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
sc	säulenchromatographisch
t	Triplett
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -Butyllithium
Temp.	Temperatur
TMSI	Trimethylsilyliodid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Zers.	Zersetzung

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus *Botryllus leachi*

1.1 Herkunft und Einteilung

Diese natürlich vorkommenden Pyrazin- und Imidazol-Alkaloide wurden zuerst aus den roten Ascidien *Botryllus leachi* Savigny (Asciaceae) von *Duran et al.*¹ isoliert und strukturell untersucht. Es handelt sich um zwei neue Pyrazin-Alkaloide, Botryllazin A (**1**) und Botryllazin B (**2**), zusammen mit dem neuen Imidazol-Alkaloid (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**) (Abb. 1).

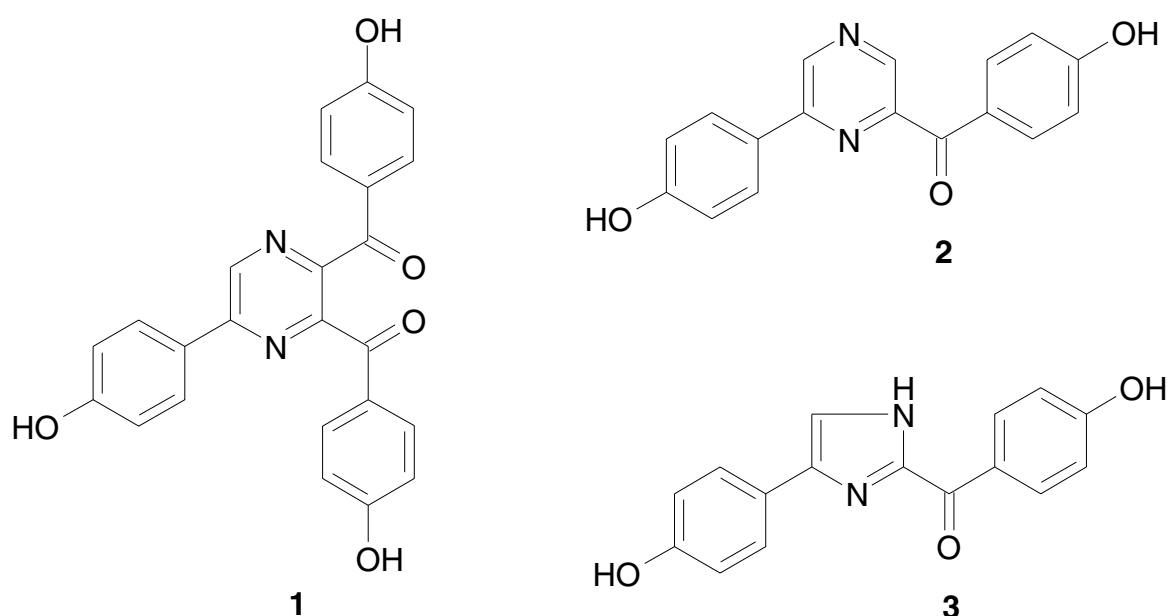


Abb. 1: Pyrazin- und Imidazol-Alkaloide aus *Botryllus leachi*

Marine Ascidien sind eine reiche Quelle verschiedener aminosäurehaltiger Metabolite, von denen viele von medizinischem Interesse sind. Insbesondere produzieren Ascidien eine große Reihe strukturell verschiedener aromatischer

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus Botryllus leachi

Aminosäuren, welche aus den biosynthetischen Vorläufern Phenylalanin (**4**), bzw. Tyrosin (**5**), oder beiden metabolisiert wurden (Abb. 2).

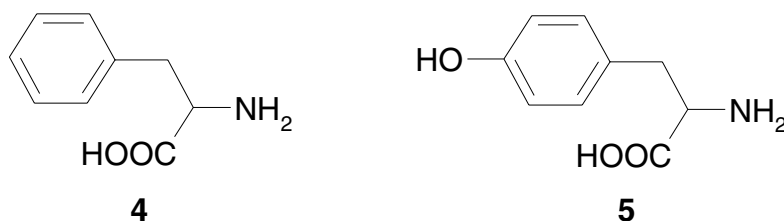


Abb. 2: Phenylalanin (**4**) und Tyrosin (**5**)

Unter natürlichen marinen Alkaloiden gefundene Schlüsselbeispiele schließen das Pyrrol-Alkaloid Lamellarin β (**6**)², das Benzopentathiepin Varacin (**7**)³ (Abb. 3) oder das Botryllamid (**8**)⁴ (Abb. 4) ein.

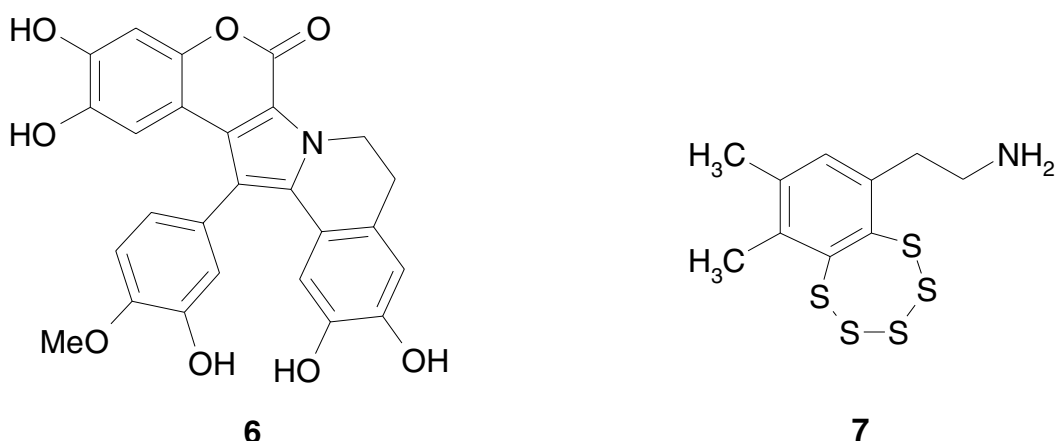


Abb. 3: Lamellarin β (**6**) und Varacin (**7**)

Um das biomedizinische Potential von Ascidien von der Südküste Spaniens zu erforschen, wurden Exemplare des roten Ascidien *Botryllus leachi* Savigny (Ascidaceae) von der Insel Tarifa (Cádiz, Spanien) gesammelt und studiert. Zu vorangegangenen Studien dieser Gattung wurden die Botryllamide A-D (**8**), eine Reihe bromierter Tyrosin-Derivate, aus zwei unabhängigen Sammlungen von *Botryllus schlosseri* aus Australien sowie *Botryllus sp.* von den Philippinen⁴ entdeckt (Abb. 4).

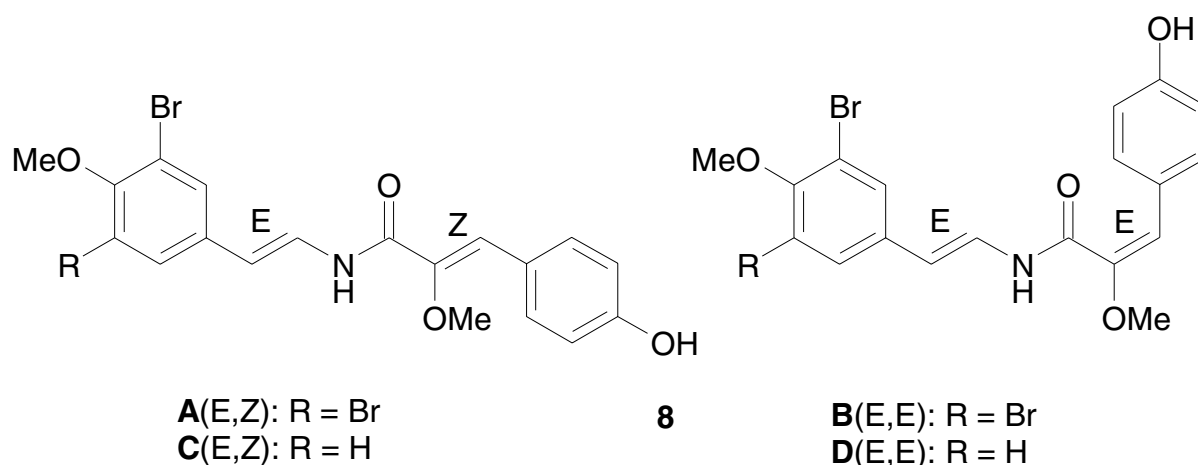


Abb. 4: Botryllamide A-D (**8**)

In der chemischen Studie von *Botryllus leachi* beschreiben *Duran et al.*¹ die Isolierung und Struktur-Aufklärung der Botryllazine (**1,2**), neuer Pyrazin-Alkaloide, sowie des neuen Imidazol-Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**). Die Strukturen von Botryllazin A (**1**), Botryllazin B (**2**) und des Imidazols (**3**) deuten auf eine biosynthetische Herkunft aus Tyrosin (**5**) hin¹.

An der Biosynthese von Botryllazin B (**2**) sind vermutlich zwei Tyrosin-Komponenten beteiligt. Vom Interesse ist ferner der biogenetische Pfad, auf dem diese Verbindung aus den Aminosäuren zugänglich ist. Doppelte Kondensation von zwei Aminosäuren durch Amid-Bildung führt durch 3,6-disubstituierte Ketten des Aminosäure-Vorläufers zu einem Diketopiperazin-System.

Viele 3,6-disubstituierte Diketopiperazine von Seeschwämmen, hauptsächlich der *Dysidea* Gattung⁵, von einem Ascidien⁶ und von einer Seehefe⁷, sind vor kurzem beschrieben worden.

Eine andere Gruppe von Alkaloiden, die als zentralen Kern entweder 3,6-disubstituiertes Pyrazinon, wie Dragmacidin D (**9**)⁸ (Abb. 5), oder 2,5-disubstituiertes Piperazin, wie von *Didemnum candidum*⁹ isolierte Metabolite oder von einem Schwamm der Gattung *Dragmacidon*¹⁰ enthalten, können von zwei Tryptamin-Komponenten abgeleitet werden. In diesem Prozess erfolgt vermutlich die Verknüpfung zwischen den Aminogruppen am C-2 des anderen Tryptamin-Vorläufers, voraussichtlich über benzyliche Oxydation und Imin-Bildung.

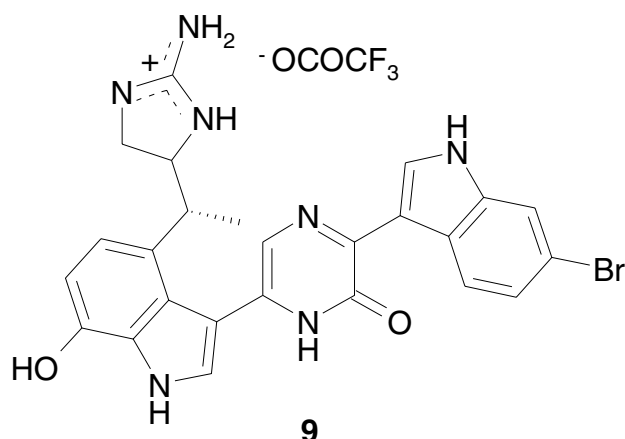
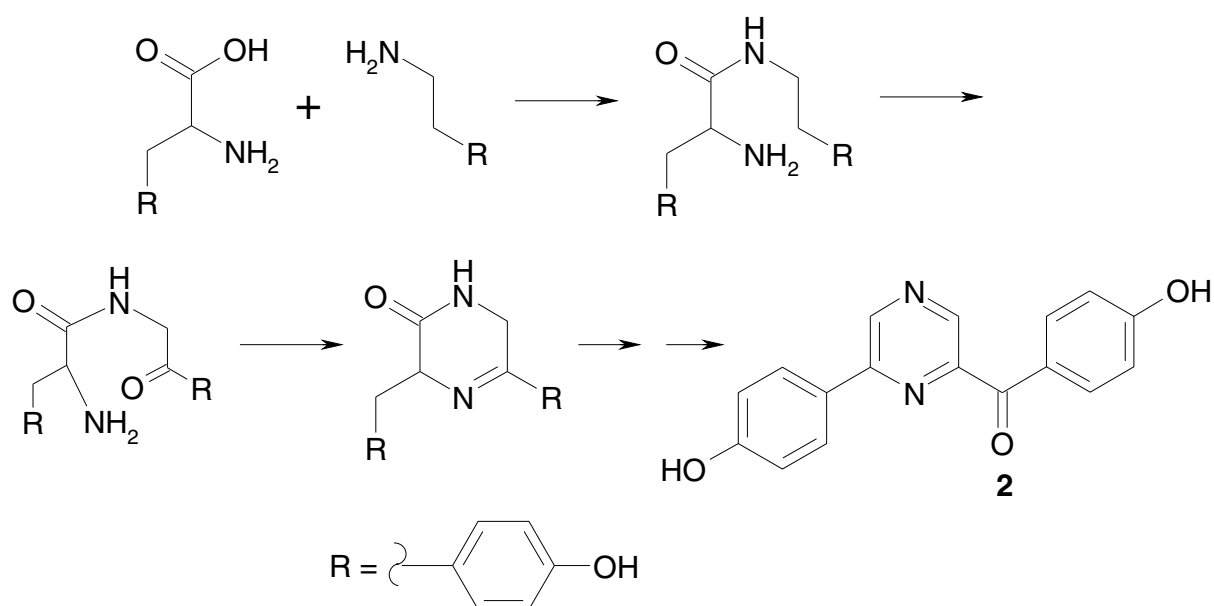


Abb. 5: Dragmacidin D (**9**)

Die neue Struktur von Botryllazin B (**2**) kann weder durch eine Kondensation von zwei Tyrosin-Komponenten durch Diketopiperazin noch durch die für Pyrazinone und Piperazine vorgeschlagene Kondensation erklärt werden. Eine plausible Erklärung liefert vermutlich die in Schema 1 gegebene Cyclisierung über Imin-Bildung, nach Tyrosin-Kondensation mit Tyramin unter Amid-Bildung. Diese für die aromatischen Substanzen vorgeschlagene Kondensation ist durchaus ungewöhnlich.



Schema 1: Biosynthetische Herkunft von Botryllazin B (**2**)

Ein Überblick über die Strukturen mariner Alkaloide legt nahe, dass ein vergleichbarer Pfad zur Erklärung des biogenetischen Ursprungs des Dihydropyrazin-Teils der biolumineszierenden Verbindungen aus *Cypridina* D-Luciferin (**10**), Coelenterazin (**11**), sowie seines Disulfats angenommen werden könnte ¹¹(Abb. 6).

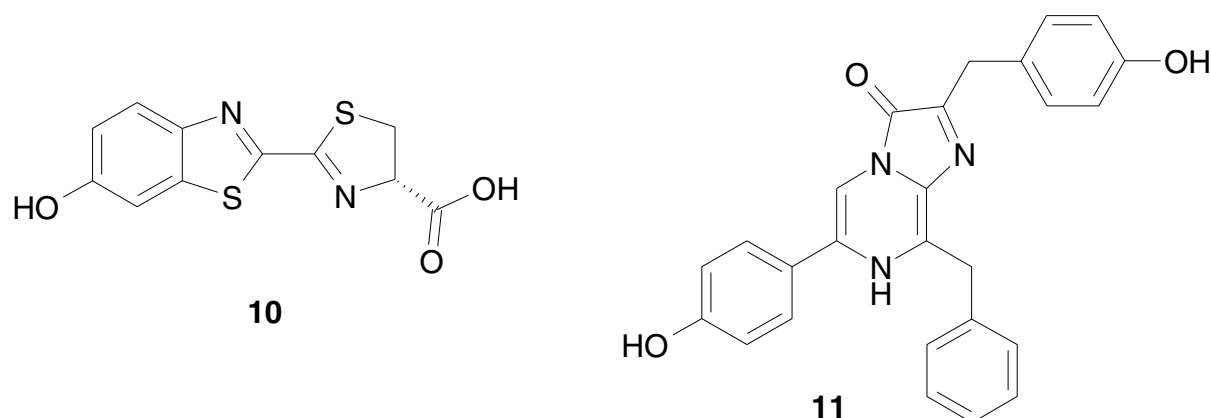


Abb. 6: D-Luciferin (**10**) und Coelenterazin (**11**)

Botryllazin A (**1**) ist das erste Beispiel mariner Alkaloide, das einen Pyrazin-Kern enthält, der auf drei Tyrosin-Vorläufer zurückgeführt werden kann. Die Art und Weise der Kondensation dieser Untereinheiten ist nicht offensichtlich, insbesondere unter Berücksichtigung der Bindungs-Bildung zwischen C-2 und C-3 der zwei Aminosäure-Vorläufer.

Die Struktur der Verbindung **3** ist verwandt mit den Bisindolylimidazolen, die als Metabolite des Schwamms Topsentin A ¹² (**12**) auf zwei Tryptaminuntereinheiten zurückgeführt werden können (Abb. 7).

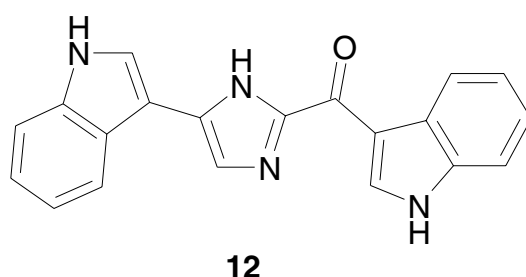


Abb. 7: Topsentin A (**12**)

Das Imidazol (**3**) aus *Botryllus leachi* kann möglicherweise auf einem endlichen biogenetischen Pfad aus zwei Tyraminuntereinheiten abgeleitet werden.

Die neuen aus *Botryllus leachi* isolierten Alkaloide wurden gegen die Zell-Linien p-388 Maus Lymphom, A-549 menschlicher Lungenkrebs, HT-29 menschlicher Kolonkrebs und MEL-28 menschliches Melanom geprüft, um die *in vitro* Cytotoxizität zu bestimmen. Botryllazin A (**1**) war mit einer ED₅₀ > 10 µg/mL in allen Fällen nicht aktiv. Bei Botryllazin B (**2**) ergab sich eine schwache Cytotoxizität (ED₅₀ = 5 µg/mL) gegenüber A-549 und MEL-28 Zell-Linien. Imidazol **3** war gegen die vier Tumor-Zell-Linien mit einer ED₅₀ von 5 µg/mL in allen Fällen mäßig aktiv.

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus *Botryllus leachi*

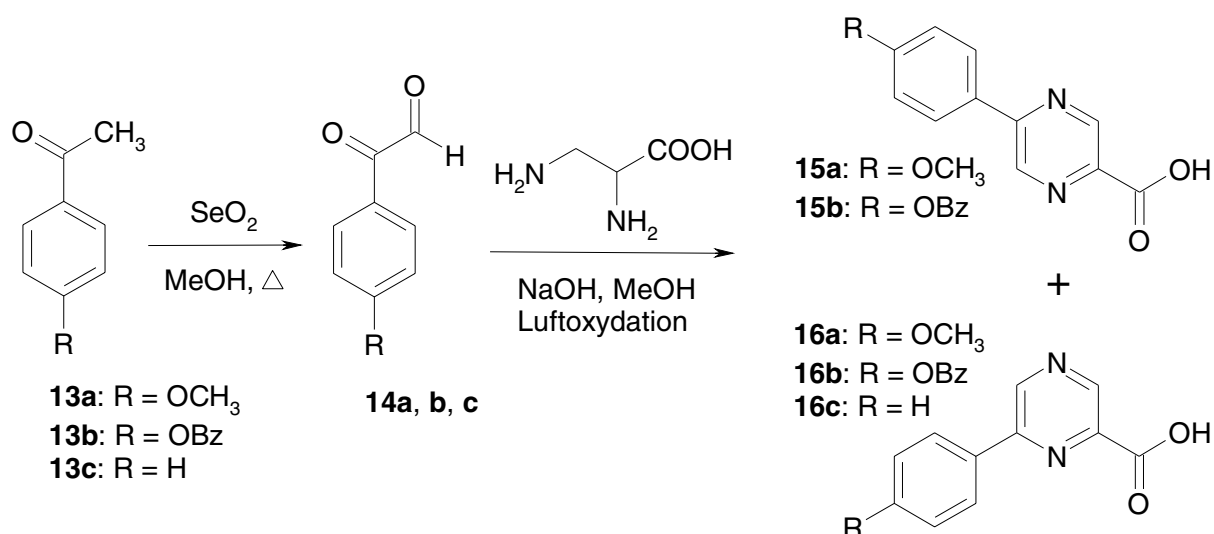
Da Botryllazin A (**1**) keine pharmakologische Wirkung gezeigt hat, wurden nur die beiden anderen Alkaloide synthetisiert.

Um mehr Information über die jeweilige pharmakologische Aktivität zu bekommen, wurden die natürlich vorkommenden Alkaloidstrukturen von Botryllazin B (**2**) und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**) (Abb. 1, S. 1) synthetisiert.

1.2 Synthese des Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (Botryllazin B) und von (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon

1.2.1 Synthese des Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (**2**) (Botryllazin B)

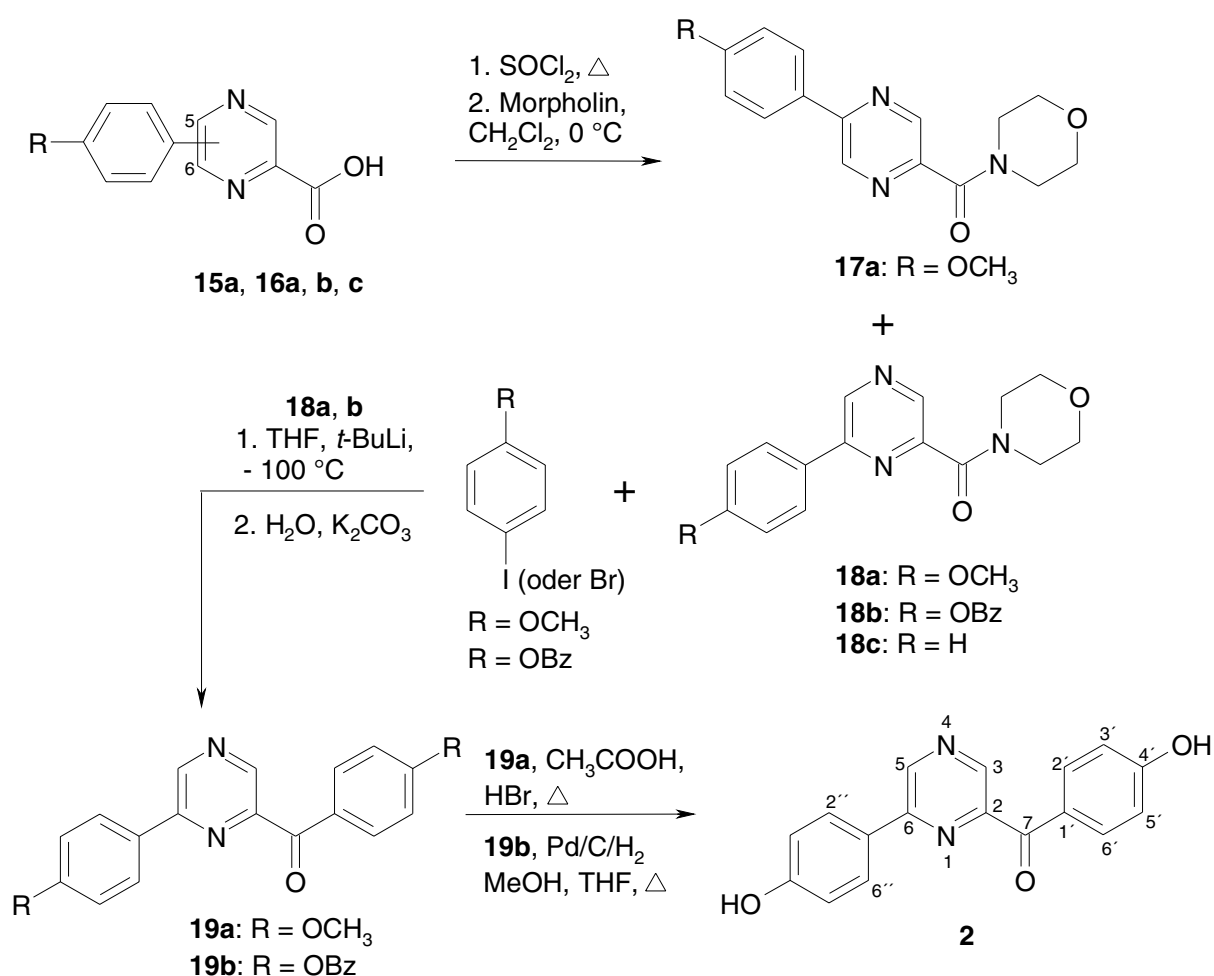
Die jeweilige Pyrazin-Alkaloid-Struktur wurde wie folgt synthetisiert: Oxydation des 1-Methoxyphenyl- (**13a**), 1-Benzoyloxyphenyl- (**13b**) bzw. 1-Phenyl- (**13c**) substituierten Ethanons^{13,14,15,20} mit SeO_2 in methanolischer Lösung zum entsprechenden Oxoacetaldehyd (**14a, b, c**)¹⁶; nachfolgende Umsetzung¹⁷ des entsprechenden Oxoaldehyds mit 2,3-Diaminopropionsäure¹⁸ in methanolischer NaOH und Luftoxydation der intermediär auftretenden Dihydroverbindung ermöglicht uns den Zugang zu den substituierten Pyrazin-2-carbonsäuren **15, 16**¹⁹ (Schema 2).



Schema 2: Darstellung von Pyrazin-2-carbonsäuren **15** und **16**

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus Botryllus leachi

Aufgrund der Verwendung von 1,2-Dicarbonylverbindungen enthält man eine Mischung der zwei Konstitutionsisomeren Pyrazinsäuren **15** und **16**, die durch die unterschiedliche Löslichkeit ihrer Kalium-Salze und Kristallisation getrennt werden können (eine spätere Trennung der Isomere kann nicht empfohlen werden ¹⁷). Umwandlung zum jeweiligen Morpholin-Derivat über die Säurechloride ²¹, welche ohne vorherige Reinigung verwendet wurden, und Kondensation ²² mit 4-Methoxy- oder 4-Benzyloxyphenyl-1-lithium, erhalten aus 1-Iod-4-methoxy- oder 1-Brom-4-benzyloxybenzol, ergab das jeweilige Alkaloid. Die Methoxy- ²³ bzw. Benzyloxy-Schutzgruppen ²⁴ konnten unter den im Schema 3 gezeigten Bedingungen entfernt werden.



Schema 3: Synthese von (4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (**2**)

Eine genaue Charakterisierung des Substitutionsmusters von **2** wurde durch spezielle Betrachtung der 5J und 4J -Werte der Pyrazin Carbonsäuren **15a, b** und **16a, b** erhalten. Während die 5-substituierte Verbindung **15a, b** eine Kopplungskonstante von $^5J = 1.4 \text{ Hz}$ bzw. $^5J = 1.5 \text{ Hz}$ aufwies, zeigten die Signale

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus Botryllus leachi

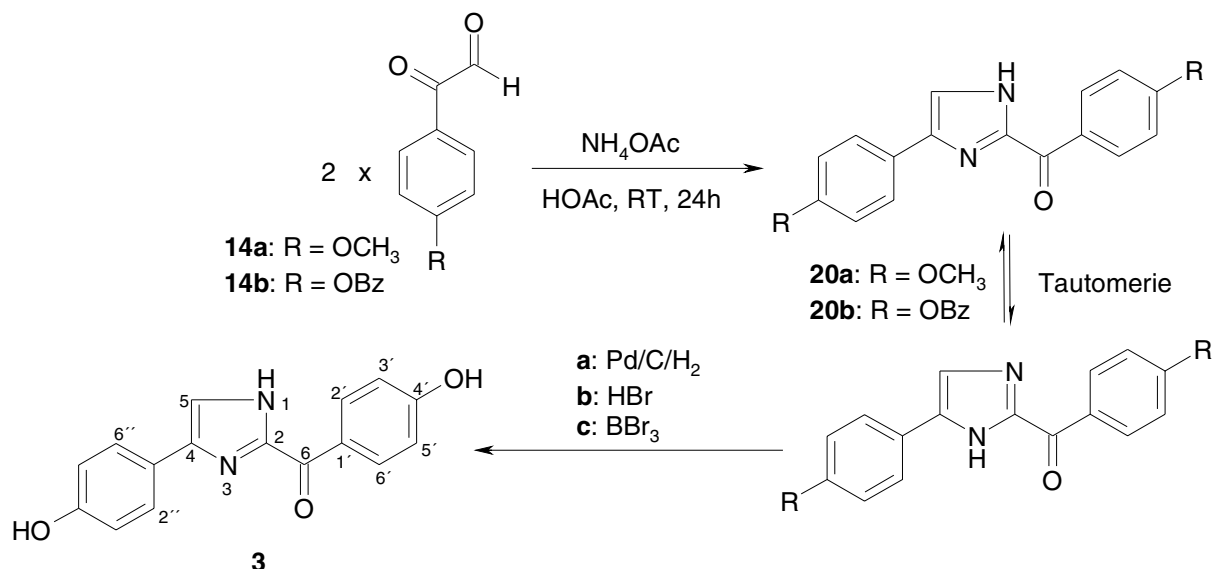
von **16a**, **b** und **2** keine Aufspaltung und nur eine kleine Verbreiterung des jeweiligen Singulett. Außerdem wurde die Identität der synthetisch erlangten Verbindung **2** und des natürlich vorkommenden Alkaloids, beschrieben von *Duran et al.*¹ als Botryllazin B, durch Vergleich der jeweiligen analytischen Daten bewiesen (Tab. 1).

*Tabelle 1: Vergleich der analytischen Daten von Verbindung 2 mit denen von Duran et al.*¹

Analytische Daten	2	<i>Duran et al.</i> ¹
¹ H-NMR	(CD ₃ OD) δ(ppm) = 6.90 (AA'BB'; H-3' und H-5'), 6.91 (AA'BB'; H-3'' und H-5''), 7.98 (AA'BB'; H-2'' und H-6'), 8.06 (AA'BB'; H-2' und H-6'), 8.84 (s; H-3), 9.16 (s; H-5)	(CD ₃ OD) δ(ppm) = 6.83 (d; <i>J</i> = 8.9 Hz, H-3' und H-5'), 6.92 (d; <i>J</i> = 8.9 Hz, H-3'' und H-5''), 8.01 (d; <i>J</i> = 8.9 Hz, H-2'' und H-6'), 8.02 (d; <i>J</i> = 8.9 Hz, H-2' und H-6'), 8.81 (s; H-3), 9.17 (s; H-5)
¹³ C-NMR	(CD ₃ OD) δ(ppm) = 116.3 (2C; C-H, C-3' und C-5'), 117.1 (2C; C-H, C-3'' und C-5''), 128.1 (1C; qu., DEPT-135, C-1''), 128.7 (1C; qu., DEPT-135, C-1'), 129.8 (2C; C-H, C-2'' und C-6'), 134.9 (2C; C-H, C-2' und C-6'), 142.8 (1C; C-H, C-3), 143.5 (1C; C-H, C-5), 151.4 (1C; qu., DEPT-135, C-2), 152.4 (1C; qu., DEPT-135, C-6), 161.3 (1C; qu., DEPT-135, C-4''), 164.4 (1C; qu., DEPT-135, C-4'), 192.4 (1C; qu., DEPT-135, C-7)	(CD ₃ OD) δ(ppm) = 117.1 (d; C-3' und C-5'), 117.2 (d; C-3'' und C-5''), 127.1 (s; C-1''), 128.0 (s; C-1'), 129.8 (d; C-2'' und C-6'), 135.1 (d; C-2' und C-6'), 142.6 (d; C-3), 143.2 (d; C-5), 151.8 (s; C-2), 152.4 (s; C-6), 161.4 (s; C-4''), 167.6 (s; C-4'), 192.2 (s; C-7)
IR	(HBr) 3400, 3252, 1644, 1603, 1563, 1275, 837 cm ⁻¹	(film) 3450, 1645, 1575, 1250, 840 cm ⁻¹

1.2.2 Synthese des Alkaloids (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (3)

Die Imidazol-Verbindung **3** wurde nach Schema 4 durch Selbstkondensation von 1-Methoxy- bzw. 1-Benzyloxyphenyloxoacetaldehyd ²⁰ mit Ammonium Acetat nach *Schubert* ²⁵ und Abspaltung der Schutzgruppen durch Standardverfahren ²³ mit **a** - Pd/C/H₂, **b** - HBr oder **c** - BBr₃ gewonnen.



Schema 4: Synthese von (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**)

Zur Herstellung von **3** untersuchten wir ferner die Umsetzung von 1-Methoxy- oder 1-Benzyloxyphenyloxoacetaldehyd in methanolischer Lösung mit Cu-Acetat in konz. NH₃. Die so erhaltenen Cu-Salze wurden in 80% Alkohol mit H₂S gespalten, und nach Umkristallisation wurden die Verbindungen **20a** oder **20b** erhalten, die nach Schema 4 zu **3** gespalten wurden ²⁵.

Im Falle der Verbindung **3** unterscheiden sich die ¹H-NMR-Spektren, ¹³C-NMR-Spektren und IR-Spektren deutlich von denen, die von *Duran et al.* ¹ für das aus der Natur isolierte Alkaloid publiziert worden sind (Tab. 2).

Tabelle 2: Vergleich der analytischen Daten von Verbindung **3** mit denen von Duran et al.¹

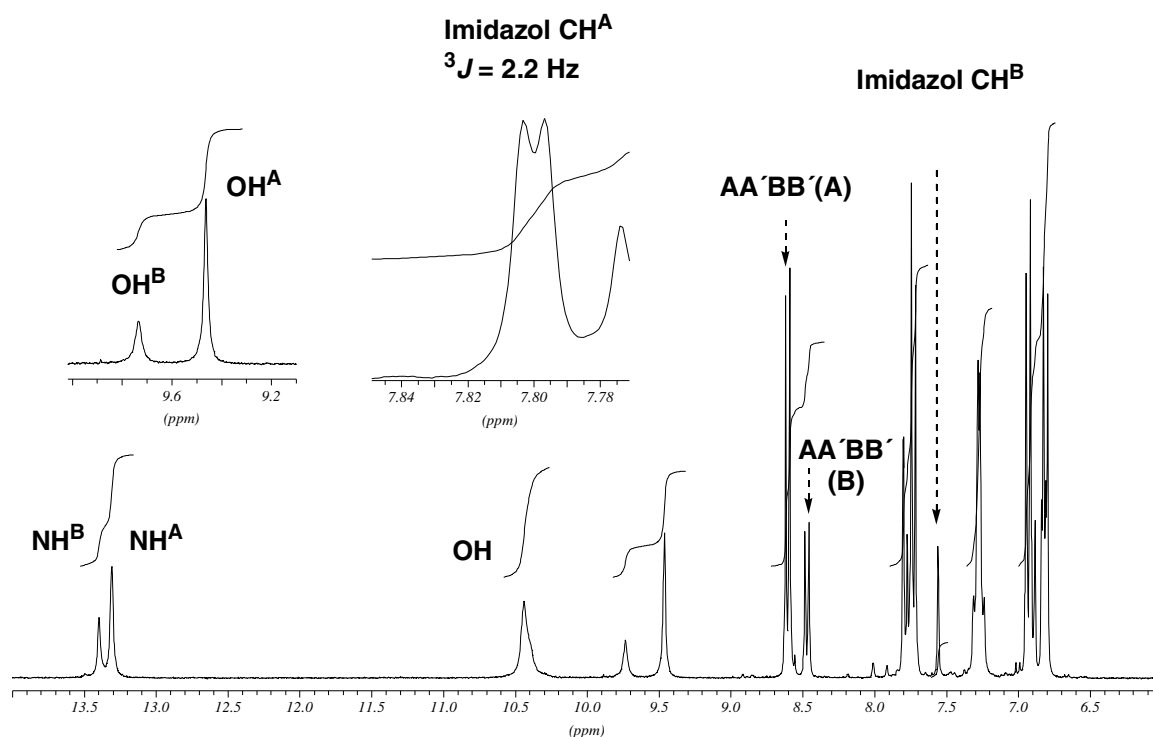
Analytische Daten	3	<i>Duran et al.</i> ¹
¹ H-NMR	(CD ₃ OD, CF ₃ COOD, c = 18 mg/mL) δ(ppm) = 6.90 (AA'BB'; H-3' und H-5'), 6.97 (AA'BB'; H-3'' und H-5''), 7.67 (AA'BB'; H-2'' und H-6''), 7.77 (s, 1H, H-5), 8.13 (AA'BB'; H-2' und H-6')	(CD ₃ OD) δ(ppm) = 6.84 (d; J = 8.9 Hz, H-3' und H-5'), 6.89 (d; J = 8.9 Hz, H-3'' und H-5''), 7.59 (s; H-5), 7.71 (d; J = 8.9 Hz, H-2'' und H-6''), 8.38 (d; J = 8.9 Hz, H-2' und H-6')
¹³ C-NMR	(CD ₃ OD, c = 18 mg/mL) δ(ppm) = 116.4 (2C; C-H, C-3'' und C-5''), 116.8 (2C; C-H, C-3' und C-5'), 120.5 (1C; C-H, C-1'), 122.7 (1C; qu., DEPT-135, C-5), 128.4 (2C; C-H, C-2'' und C-6''), 128.6 (1C; qu., DEPT-135, C-1'), 134.6 (2C; C-H, C-2' und C-6'), 140.9 (1C; qu., DEPT-135, C-4), 145.1 (1C; qu., DEPT-135, C-2), 159.4 (1C; qu., DEPT-135, C-4''), 164.5 (1C; qu., DEPT-135, C-4'), 180.8 (1C; qu., DEPT-135, C-6)	(CD ₃ OD) δ(ppm) = 117.1 (d; C-3'' und C-5''), 117.2 (d; C-3' und C-5'), 119.5 (s; C-1'), 122.9 (d; C-5), 126.8 (s; C-1'), 128.1 (d; C-2'' und C-6''), 134.8 (d; C-2' und C-6'), 155.9 (s; C-4), 158.3 (s; C-2), 160.8 (s; C-4''), 167.7 (s; C-4'), 178.2 (s; C-6)
IR	(HBr) 3388, 3251, 1617, 1602, 1578, 1440, 1273, 826 cm ⁻¹	(film) 3380, 2920, 1590, 1470, 1260, 800 cm ⁻¹

Die Tautomerie der 2-Aroyl-4(5)-arylimidazole **20a** und **3** ist durch ¹H-NMR Spektroskopie (für die Diskussion der Tautomerie von Imidazolen vgl. Ref. ²⁶) deutlich beobachtbar (Abb. 9, S. 12). Die Messungen wurden sowohl in CD₃OD-Lösung, wie in der Literatur ¹ beschrieben, als auch in DMSO-D₆ Lösung durchgeführt, um zusätzlich Resonanz-Signale für das Imidazoyl-NH und das

Phenol-OH zu halten. Die Gleichgewichtskonstante (**K**) der Tautomerie wurde wie in Tab. 4 (S. 19) gezeigt bestimmt. Die Signale der Tautomeren Strukturen **20a** wurden durch die Kopplungskonstanten des Imidazolkernes ($^3J_A = 2.4 \text{ Hz}$; $^4J_B = 1.6 \text{ Hz}$) sowie der entsprechenden Signalintensitäten charakterisiert. Die Identifikation der jeweiligen N-H bzw. O-H Signale erfolgte durch H/D-Austausch im Falle der DMSO- D_6 Lösung. Nach dieser Methode wurde auch das Tautomeren-Gleichgewicht von **3** in DMSO- D_6 Lösung bestimmt; in reiner CD_3OD Lösung wurden hingegen nur sehr verbreiterte Spektren beobachtet, ein Hinweis auf das Tautomeren-Gleichgewicht. Außerdem wurde die Tautomerie von **3** durch Beschleunigung des tautomeren Gleichgewichts durch Zugabe einer katalytischen Menge von CF_3COOD bewiesen. Die Ergebnisse der 1H -NMR-Koaleszenzspektren sind hierbei unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel. *Duran et al.*¹ hingegen berichten das Fehlen einer Signalverdopplung bzw. einer Signalverbreiterung und schließen auf eine schnelle Kinetik der Tautomerie - ein Resultat, das von uns nur nach Zugabe von katalytischen Mengen Säure beobachtet werden konnte (Abb. 9).

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus *Botryllus leachi*

a)



b)

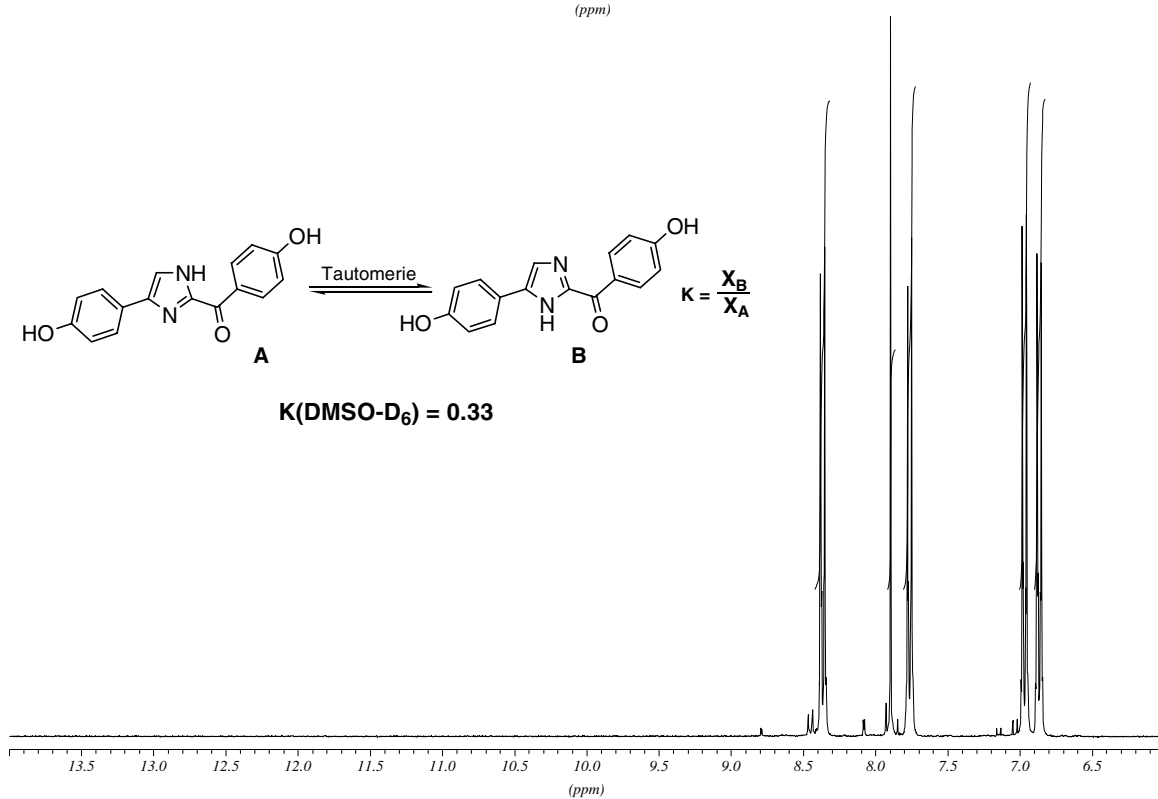


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektren von **3** in DMSO-D_6 : a) Mischspektrum der Tautomere A und B, b) Koaleszenzspektrum nach Zugabe von CF_3COOD

Obwohl die auf diesem Weg erlangten Koaleszenzspektren die von *Duran et al.*¹ beschriebenen Aufspaltungsmuster zeigten, ergaben sich Abweichungen in den chemischen Verschiebungen der entsprechenden Signale, sowohl im ¹H-NMR als auch im ¹³C-NMR-Spektrum. Diese Abweichung kann durch verschiedene Konzentrationen in den Messungen erklärt werden; eine starke konzentrationsabhängige Verschiebung der ¹H-NMR-Signalen von **3** konnte beobachtet werden. Ein direkter Vergleich der NMR-Daten mit der Literatur war jedoch nicht möglich, da die Konzentration, die *Duran et al.*¹ verwendeten, nicht angegeben wird. Weitere Abweichungen wurden im EI-MS und in den IR-Spektren beobachtet.

1.2.3 Zusammenfassung

Die neuen beschriebenen Synthesewege führen zur Synthese von Alkaloiden von medizinischem Interesse. Die Struktur des natürlich vorkommenden Alkaloids Botryllazin B (**2**) aus *Botryllus leachi* wurde durch Synthese und Vergleich mit Literaturdaten bestätigt. Außerdem wurde (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**) synthetisiert, und die analytischen Daten wurden konkretisiert. Die Derivate **3** und **20a** zeigten durch ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtbare annulare Tautomerie und können zusätzlich durch ihr Tautomerengleichgewicht (**K**) charakterisiert werden (Tab. 4, S.19).

1.3 Darstellung verschiedener Strukturkomponenten und Derivate von Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon

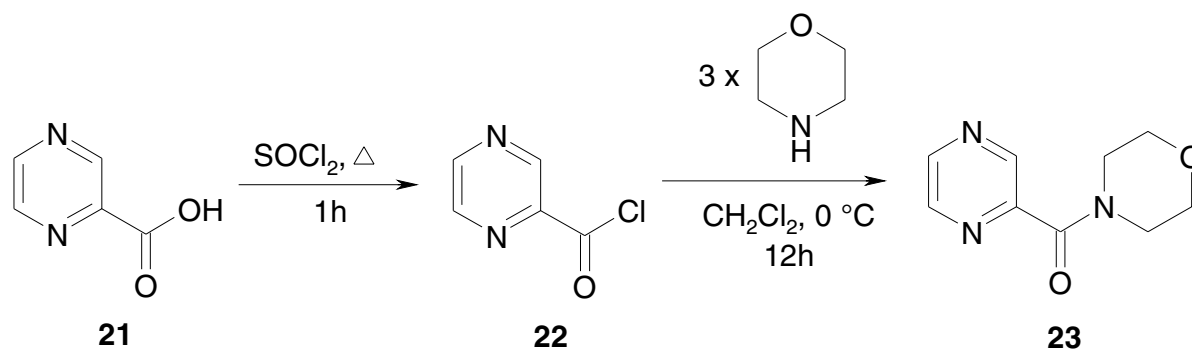
1.3.1 Einleitung

Für die Erforschung der pharmakologisch aktiven Strukturkomponenten der von uns synthetisierten Alkaloide und die Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden verschiedene Variationen der Grundstrukturen mit verschiedenen funktionellen Gruppen synthetisiert.

Im Folgenden sollen diese Strukturen wie auch die neu synthetisierten Alkaloide auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht werden.

1.3.2 Synthese von Phenylpyrazin-2-yl-methanonen mit Variationen am Phenylring

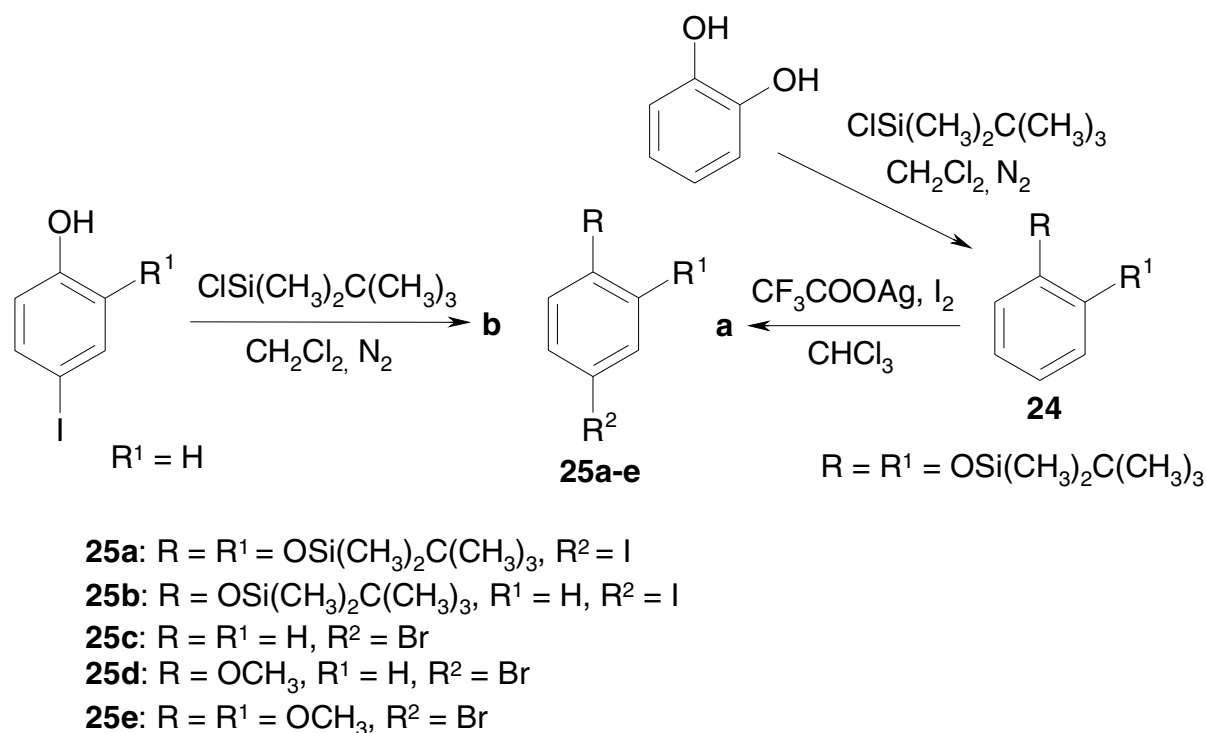
Ausgangspunkt unserer Synthese war die käufliche Pyrazin-2-carbonsäure (**21**), die mit Thionylchlorid zu Pyrazin-2-carbonylchlorid (**22**)²⁷ umgesetzt wurde, welches anschließend, ohne vorherige Reinigung, mit Morpholin in CH₂Cl₂ zu Morpholin-4-yl-pyrazin-2-yl-methanon (**23**) reagierte (Schema 5)²⁸.



Schema 5: Herstellung von Morpholin-4-yl-pyrazin-2-yl-methanon (**23**)

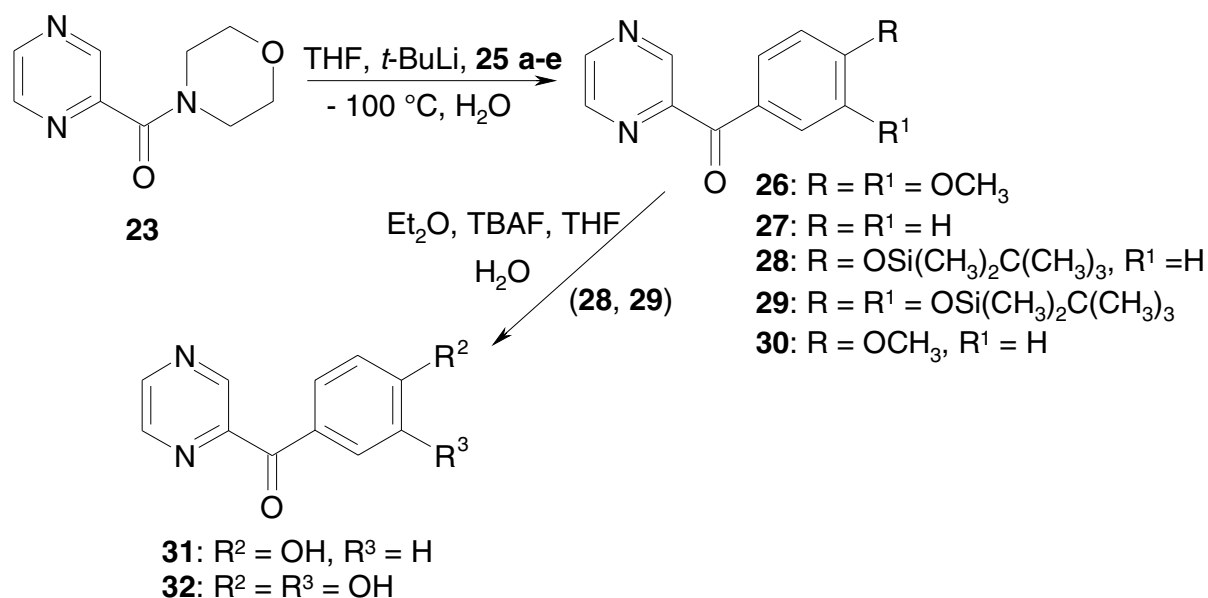
Mit **23** haben wir eine Verbindung hergestellt, die zur Herstellung der Hydroxy- und Methoxy-Zielverbindungen dienen sollte. **23** wurde von uns mit verschiedenen substituierten Halogenarylethern **25 a-e**^{29,30,31}, die zuerst in einer Eintopfreaktion mit *t*-BuLi lithiiert wurden, umgesetzt. Die Halogenarylether sind entweder käuflich oder synthetisch leicht zugänglich (Schema 6). Auf diese Weise bot sich die Möglichkeit, diverse strukturelle Modifikationen für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen durchzuführen.

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus *Botryllus leachi*



Schema 6: Darstellung der verwendeten Halogenarylethern

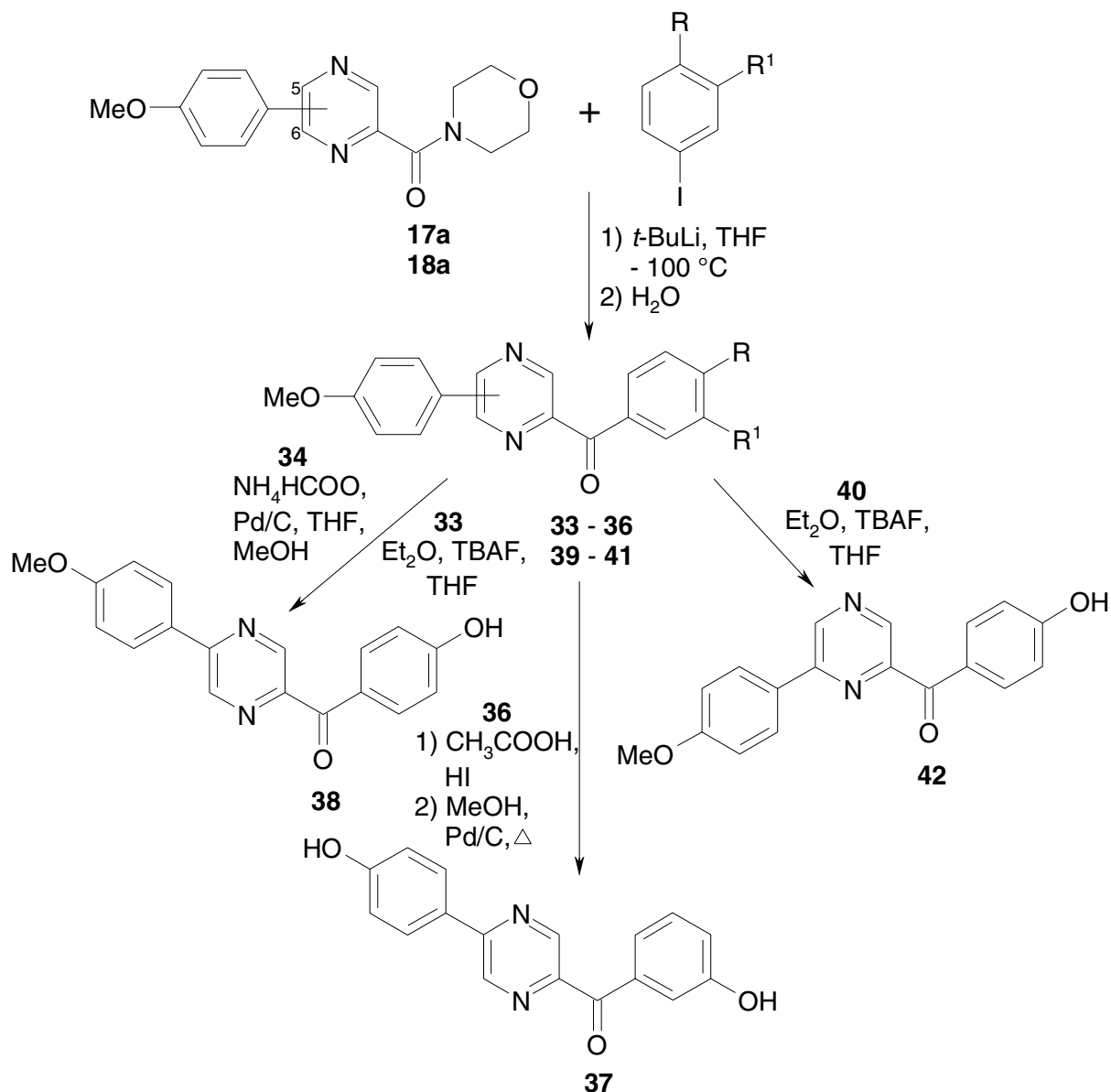
Die Reaktion von **23** mit lithiierten Halogenarylethern **25 a-e** in THF²⁸ führte zu den erwarteten Phenylpyrazinmethanonen **26 - 30**, welche nach Entfernung der *tert.*-Butyldimethylsilanylschutzgruppen²² von **28** und **29** zu Hydroxyphenylpyrazinmethanonen **31** und **32** umgesetzt wurden (Schema 7).



Schema 7: Synthese von (3,4-Dimethoxyphenyl)- (**26**), Phenyl- (**27**), (3-Methoxyphenyl)- (**30**), (4-Hydroxyphenyl)- (**31**), (3,4-Dihydroxyphenyl)pyrazin-2-yl-methanonen (**32**)

1.3.3 Herstellung von 5(6)-Phenylpyrazin-2-yl-methanonen mit Variationen am Phenylring

Für die Erforschung des Einflusses von Substituenten bzw. Mesomerie auf die biologische Aktivität der von uns synthetisierten Alkaloid-Derivate wurden verschiedene (5)6-Phenylpyrazin-2-yl-methanone synthetisiert. Die Synthese von ausgesuchten Verbindungen verwirklichten wir in Anlehnung an Schema 8.



Für die R, R¹ siehe Tab. 3

Schema 8: Synthese von 5(6)-Phenylpyrazin-2-yl-methanonen

Tabelle 3: Verschiedene 5(6)-Phenylpyrazin-2-yl-methanone

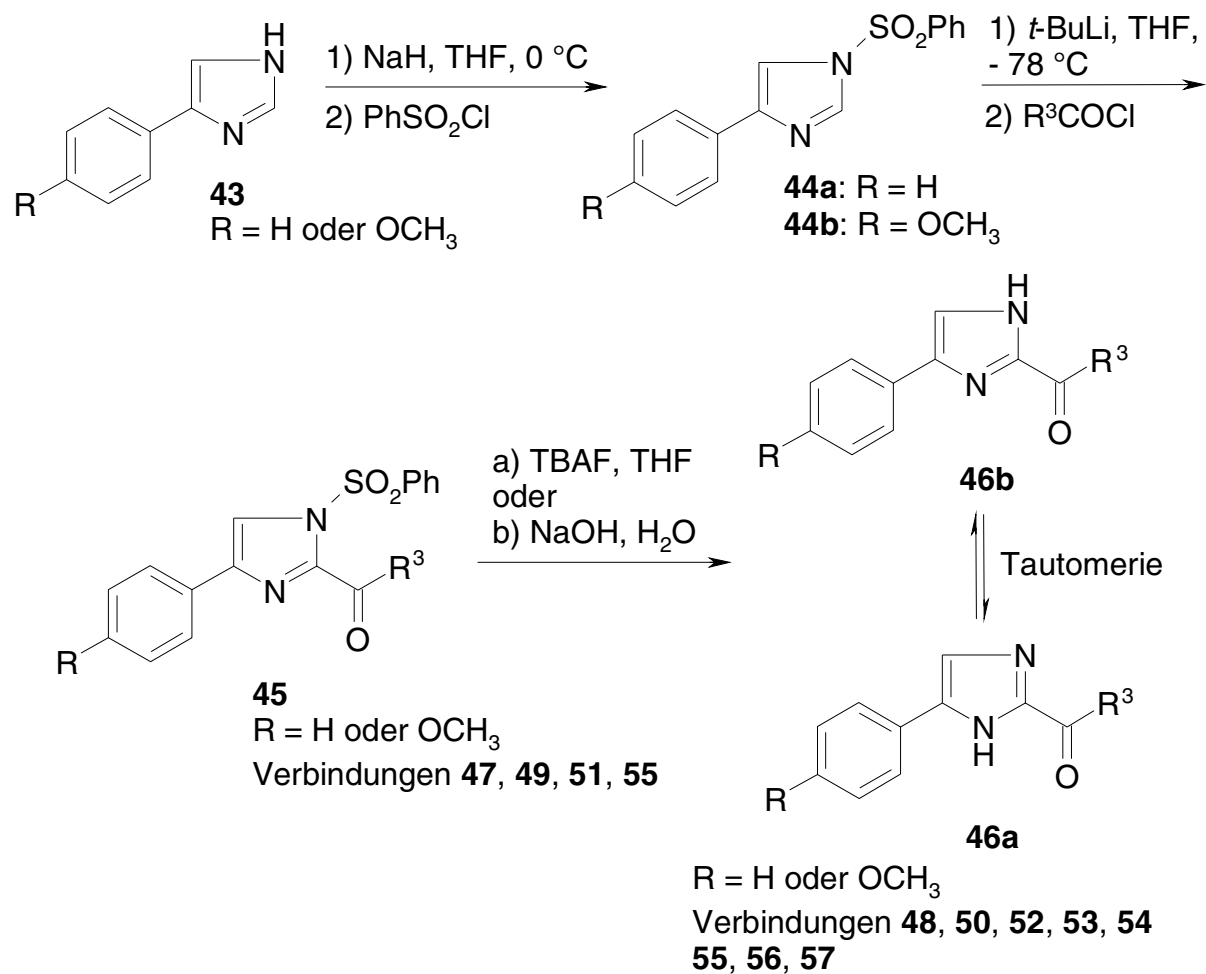
Position 4-H ₃ C-O-Ph	R	R ¹	Nr.
5	OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	H	33
5	OBz	H	34
5	OCH ₃	H	35
5	H	OCH ₃	36
6	OCH ₃	H	39
6	OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	H	40
6	OCH ₃	OH	41

1.3.4 Herstellung der Phenylimidazolmethanone

Tautomerie von 2-Aroyl-4-arylimidazol

Die Tautomerie von Imidazol-Systemen ist bekannt. Die Tautomerie der 2-Aroyl-4-arylimidazole **20a** und **20b** (Kap. 1.2.2), und der Derivate **46a** und **46b** (Schema 9) wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet (vgl. Ref. ²⁶ und Kap. 1.2.2). Die asymmetrisch substituierten (R ≠ R¹) 2-Aroyl-4-arylimidazole **46a**, insbesondere **46b**, wurden wie folgt synthetisiert: Die Umsetzung kommerziell oder synthetisch erhaltenen Phenylimidazols **43** mit NaH und Phenylsulfonylchlorid ^{32,33} ergab ausschließlich Verbindungen **44a, b**.

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus *Botryllus leachi*



Für R³ siehe Tab. 4

Schema 9: Synthese von asymmetrisch substituierten Phenylimidazolmethanonen

Die Struktur von **44a** konnte durch Röntgenstrukturanalyse, wie in Abb. 10 gezeigt, aufgeklärt werden.

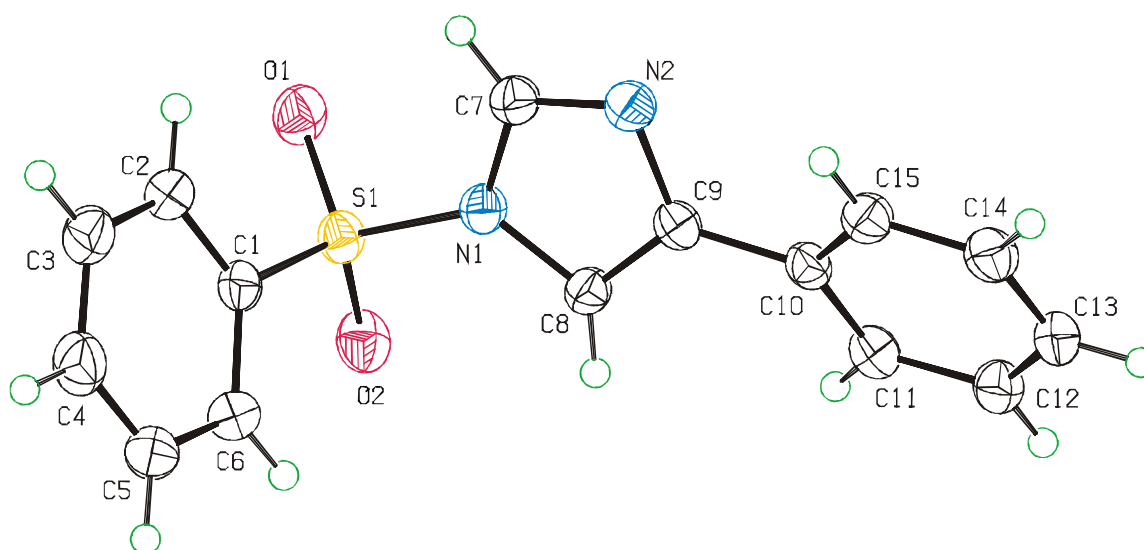
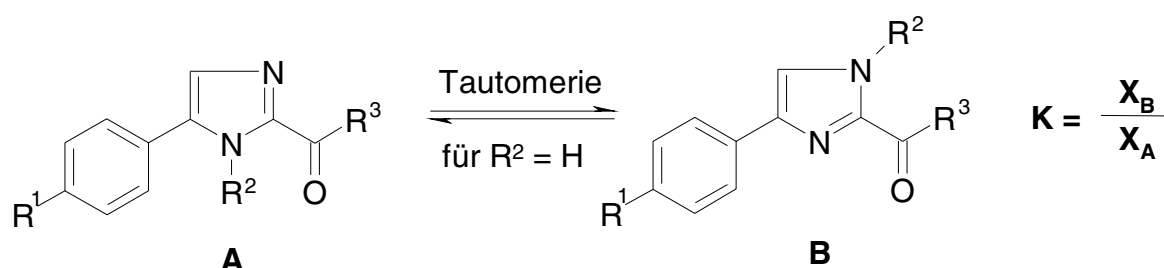


Abb. 10: Röntgenstruktur von **44a**

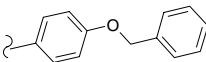


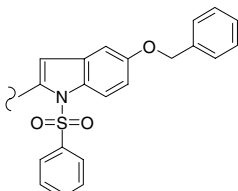
1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus Botryllus leachi

Metallierung von **44a**, **b** mit *t*-BuLi in THF bei -78 °C ergab 2-Imidazolylolithium-Verbindungen in einer Ausbeute > 95%, wie durch Deuterierung und ¹H-NMR-Spektroskopie gezeigt werden konnte. Reaktion mit Carbonsäurechloriden ³⁴ und Abspaltung der Phenylsulfonylschutzgruppe ³⁵ führten zu den gewünschten Verbindungen, die im folgenden zum Teil derivatisiert werden konnten. Amide, über die jeweiligen Carbamoylchloride, wurden nach Schema 9 synthetisiert. Jedoch waren die Ausbeuten der Kupplungs-Reaktionen relativ niedrig. Die Strukturen der untersuchten Verbindungen sind in Tab. 4 zusammengefasst.

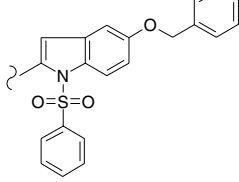
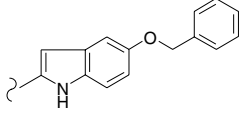
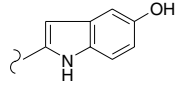
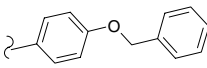
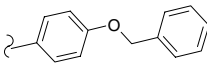


Für die R¹ - R³ siehe Tab. 4

Tabelle 4: Synthese von Phenylimidazolmethanonen

R ¹	R ²	R ³	K ; T = 20 °C	Nr.
OH	H	4-OHPh	K(DMSO-D ₆) = 0.39	3
OMe	H	4-OMe-Ph	K(DMSO-D ₆) = 0.33	20a
OBz	H		K(DMSO-D ₆) = 0.33	20b
H	SO ₂ Ph		keine Tautomerie zu beobachten	47
H	H		K(CDCl ₃) = 0.43	48
H	SO ₂ Ph	3,4,5-OMePh	keine Tautomerie zu beobachten	49
H	H	3,4,5-OMePh	K(CDCl ₃) = 0.54	50
H	SO ₂ Ph		keine Tautomerie zu beobachten	51

1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus *Botryllus leachi*

H	H		K(CDCl ₃) = 0.92	52
H	H		keine Tautomerie zu beobachten	53
H	H		keine Tautomerie zu beobachten	54
OMe	SO ₂ Ph		keine Tautomerie zu beobachten	55
OMe	H		K(CDCl ₃) = 1.0	56
OMe	H	4-OHPh	K(CDCl ₃) = 0.33	57

Die Entschützung von **53** und **56** zu **54** bzw. **57** wurde mit NH₄HCOO und Pd/C in THF/MeOH bei 60 °C erreicht. Bei der Abspaltung der Benzyloxyschutzgruppe bei Verbindung **56** wurde als Nebenprodukt (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-methoxyphenyl)-1(3)*H*-imidazol-2-yl]methanol (**57a**) isoliert.

1.3.5 Zusammenfassung

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese der strukturellen Modifikationen der aus der Natur isolierten und von uns dargestellten Alkaloide (Kap. 1.2) zur Untersuchung der möglichen Pharmakophore und ihres Einflusses auf biologische Wirkprofile. Im Ergebnis wurden die Strukturen der von uns synthetisierten Verbindungen durch ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, MS und EA bestätigt. Viele Derivate zeigten durch ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtbare Tautomerie, dieses Phänomen wurde von uns untersucht und experimentell bewiesen. Die hergestellten Verbindungen werden zur Zeit biologisch geprüft.

2 Synthese verschiedener Derivate des Alkaloids Brevicollin aus *Carex brevicollis* DC

2.1 β -Carboline - Pharmakologie und Synthesen

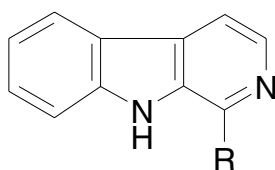
2.1.1 Einführung

An der Naturstoffklasse der β -Carbolin-Alkaloide besteht aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens und ihrer vielfältigen biologischen Eigenschaften immenses naturwissenschaftliches Interesse³⁶. Insbesondere die Isolierung einer Klasse neuer β -Carbolin-Alkaloide aus marinen Organismen lieferte neue potentielle Wirkstoffe für die Chemotherapie zahlreicher Erkrankungen³⁷.

„Einfache“ β -Carbolin-Alkaloide³⁸ sind Verbindungen vom Typ **58** (Abb. 11), wobei der Rest (R) ein Aromat, eine Alkenyl-, Alkyl- oder Acylgruppe oder ein C₁-Fragment unterschiedlicher Oxidationsstufe sein kann. Diese Alkaloide stammen aus dem Tryptophanstoffwechsel und sind in der belebten Natur weit verbreitet. So kommen β -Carboline in Pilzen und höheren Pflanzen³⁹ (Zyperaceae, Gramineae, Rubiaceae, Passifloraceae, Zygophyllaceae u. a.), Meerestieren⁴⁰ und Mikroorganismen⁴¹ vor. Aber auch in Sake, Sojasauce⁴² und Fischmehl⁴³ wurden β -Carboline gefunden.

Viele dieser Alkaloide zeigen ausgeprägte pharmakologische Wirkungen als Enzymhemmer (Monoaminoxidase, cAMP-Phosphodiesterase⁴⁴), DNA-Interkalatoren⁴⁵. Von hohem Interesse ist auch ihre zum Teil hohe Affinität zum Benzodiazepin-Rezeptor⁴⁶. Bei vollsynthetischen β -Carbolinen wurden auch herbizide und fungizide Wirkungen gefunden⁴⁷.

Im Folgenden wird auf die mannigfaltigen biologischen Eigenschaften von β -Carbolin-Derivaten sowie ihre biosynthetische Herkunft und Klassifizierung eingegangen.



58

Abb. 11: Einfache β -Carbolin-Alkaloide

2.1.2 Biologisch aktive Alkaloide mit β -Carbolin-Struktur

(-)-Reserpin (**59**) (Abb. 12) wurde aus *Rauwolfia serpentina* isoliert ^{48,49}, es wurde in hohen Dosen als Neuroleptikum eingesetzt. Als Antihypertonikum wird es niedrig dosiert vornehmlich in Kombination mit anderen Präparaten nur noch gelegentlich verwendet ⁵⁰⁻⁵². Als hilfreich bei der Erforschung der Ursachen der Migräne hat sich die Eigenschaft von **59** zur Auslösung migräneähnlicher Anfälle erwiesen ⁵³, eine Wirkung, die gegen eine therapeutische Anwendung von **59** spricht.

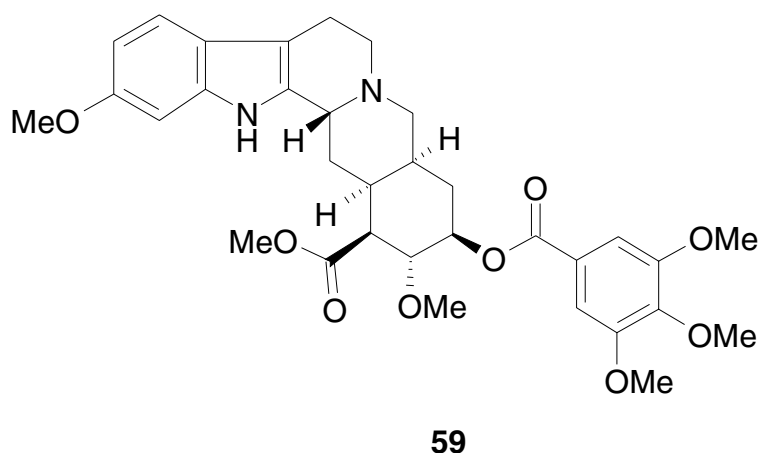


Abb. 12: Reserpin

Vincamin (**60**) (Abb. 13) wird als Vasodilatator, vornehmlich zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen ⁵⁴, eingesetzt. Vincamin beeinflusst die zentrale und periphere Freisetzung von Catecholaminen ^{46,55}. Es kommt zusammen mit Indol-Alkaloiden ähnlicher Struktur in *Vinca minor* L (Immergrün) vor ⁴⁹. Kommerziell wird **60** fermentativ und totalsynthetisch gewonnen ⁵⁶.

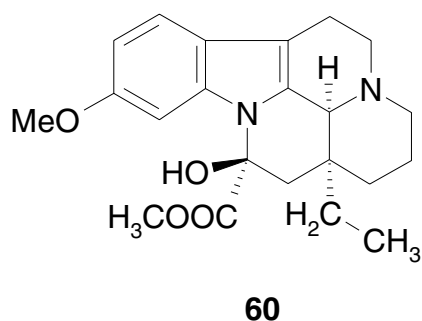


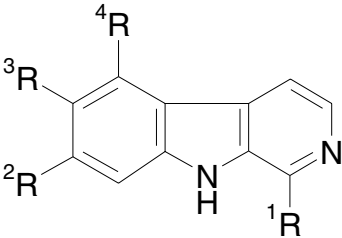
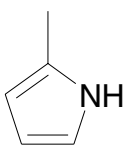
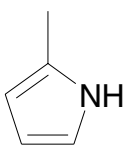
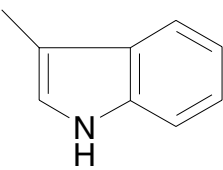
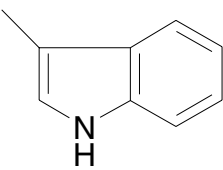
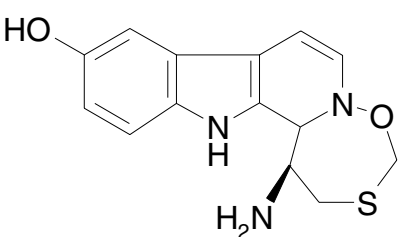
Abb. 13: Vincamin

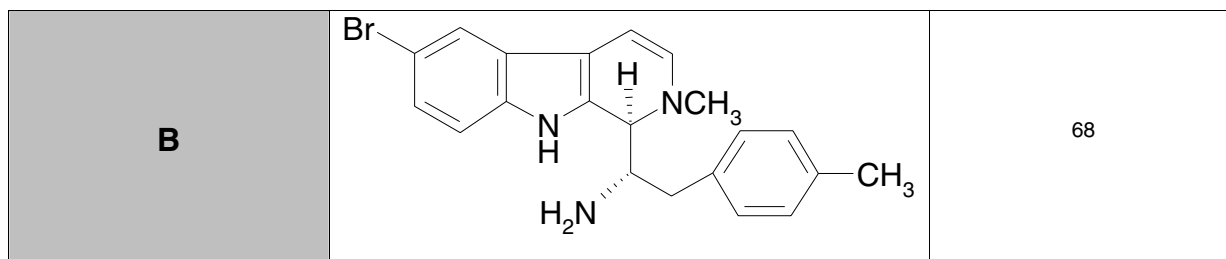
Aus in der Karibik vorkommenden Manteltieren (*Tunicata*) der Gattung *Eudistoma* (E.) und zum Teil aus Ascidien-Arten ⁵⁷ (Seescheiden) wurden die Eudistomine A -

U, die Eudistomidine A - C und die Eudistalbine A - B isoliert. Beispielhaft für die Vielfalt der isolierten Verbindungen sind in Tabelle 5 einige Eudistomine und Eudistomidine aufgelistet, die einen Überblick über wichtige Strukturelemente geben.

Für die Eudistomine wurden zahlreiche biologische Wirkungen nachgewiesen. Die Eudistomine A - Q, isoliert aus *E. olivaceum*, sind gegen das Herpes Simplex Virus (HSV) aktiv ⁵⁸. Als Induktoren für die Calciumfreisetzung im Muskel dienen die Eudistomine A, D und J ⁵⁹. Das aus *E. glaucus* isolierte Eudistomin A ist als Calmodulin-Antagonist aktiv ⁶⁰. Als Hemmer der cAMP-Phosphodiesterase wurde Eudistomin A geprüft ⁶¹. Von den Eudistominen H, I, N und O wurden UVA-abhängige phototoxische Eigenschaften gegen Viren (hauptsächlich HSV) und Bakterien festgestellt ^{62,63}.

Tab. 5: Einige Eudistomine und Eudistomidine

Name	Struktur	Literatur
Eudistomin		
A	 $R^1 = $  ; $R^2 = \text{Br}$; $R^3 = \text{OH}$; $R^4 = \text{H}$	59,60,64,65
U	 $R^1 = $  ; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$	66
E		64,67-70



Auf antivirale Eigenschaften (HSV und andere) und die Wirksamkeit gegen Leukämie wurden die Eudistomine H, T, E und L und die Eudistomidine B und C getestet^{68,71,72}. Die Eudistalbine A und B und das Eudistomin U wurden auf ihre cytotoxischen Eigenschaften hin untersucht; hierbei erwies sich Eudistalbin A als wirksamste Verbindung⁷³.

Die Gruppe der 1-Methyl- β -carboline wurden intensiv auf ihre neurophysiologischen Eigenschaften hin untersucht.

Psychomimetisch aktiv ist das (S)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydroharman (**61**)⁷⁴. Es wurde ebenso wie das 1,2,3,4-Tetrahydroharman-Derivat **62** und das Harman **63** selbst als endogene Substanz in den Körperflüssigkeiten und Organen des Menschen nachgewiesen⁷⁵⁻⁸¹ (Abb. 14).

Harman-Derivate finden sich auch in zahlreichen Pflanzen, wie beispielsweise *Peganum Harmala* oder *Banisteriopsis*-Arten. Pflanzenextrakte dieser Arten spielten eine Rolle in der Schamanenmedizin in Zentralasien und bei Ritualen südamerikanischer Indianerstämme aufgrund ihrer halluzinogenen Wirkungen⁸². Zahlreiche dieser einfachen β -Carboline spielen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Alkohol- und Heroinsucht^{83,84}.

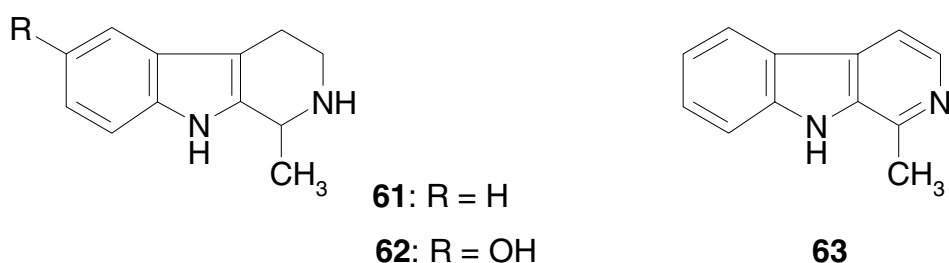


Abb. 14: 1-Methyl-substituierte β -Carboline

Mehrfach nachgewiesen wurde die Beeinflussung des cerebralen Metabolismus von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) durch 1-Methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-

β -carbolin (6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroharman (**64**)). Ebenso wurde für die Carboline **65** - **69** die Fähigkeit, als MAO-Hemmer zu wirken, festgestellt. Am stärksten wirksam erwies sich dabei **69**^{74,85,86} (Abb. 15).

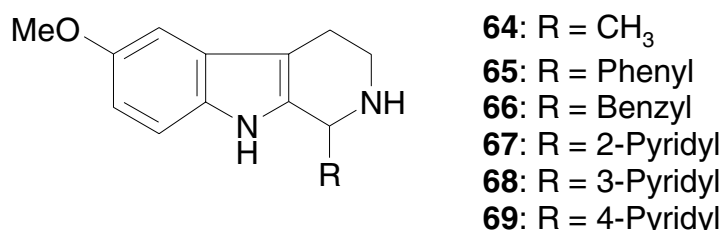


Abb. 15: 6-Methoxy-substituierte β -Carboline

Die Steigerung sedativer und antidepressiver Eigenschaften von **64** durch Methylsubstitution am Indol-Stickstoff wurde von *Gabowska et al.* untersucht⁸⁷. Antidepressive und analgetische Eigenschaften wurden bei den Carbolinen **67** - **69** und deren 6-Demethoxy-Derivaten **70** - **72** festgestellt. Am stärksten wirkt hierbei **72**⁸⁸ (Abb. 16).

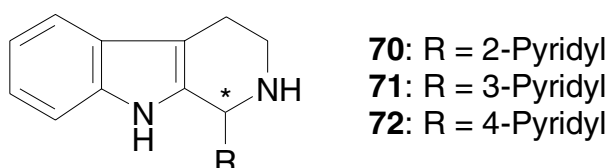


Abb. 16: 1-Aryl-substituierte β -Carboline

QSAR - Studien mit analogen Carbolinen hinsichtlich ihrer sedativen und antidepressiven Eigenschaften wurden von *Misztal et al.* durchgeführt⁸⁹. Auf ihre die Lipidoxidationhemmenden Eigenschaften wurden zahlreiche β -Carboline vom Typ der Verbindung **66** untersucht⁹⁰.

1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline mit Substituenten an C-1 beeinflussen zentralnervöse Vorgänge, was auf ihre biologische Verwandtschaft zu den Neurotransmittern 5-HT und Tryptamin zurückzuführen ist. Da Tryptamin jedoch im Körper in wesentlich geringeren Mengen als 5-HT vorkommt, sind dessen Funktionen schwer nachzuvollziehen. Aufgrund der Vielzahl der 5-HT-Rezeptoren sind die Wirkungsspektren der verschieden substituierten Carboline höchst unterschiedlich⁵⁰. Eindeutige Struktur-Wirkungs-Beziehungen lassen sich daher noch nicht aufstellen.

Abgesehen von ihren psychogenen Funktionen sind zahlreiche der aufgeführten Carboline, insbesondere die Eudistomine und Eudistalbine, gegen Viren und Bakterien aktiv. Dies lässt auch bei Verbindungen vom Typ **65** antibakterielle Eigenschaften vermuten, auf die bis jetzt noch nicht untersucht wurde. Wichtig wäre es auch, Verbindungen mit antiviralen und antibakteriellen Eigenschaften zu finden, deren dann unerwünschte psychogene Aktivitäten abgeschwächt sind.

2.1.3 Biosynthetische Herkunft und Einteilung der β -Carboline

Der biosynthetischen Herkunft nach lassen sich Alkaloide mit β -Carbolin-Struktur in zwei Gruppen unterteilen:

In a) aus Tryptophan oder Tryptamin und einer Monoterpeneinheit, oder b) einer nichtisoprenoiden, meist einfacheren Einheit zusammengefügt Struktur.

Bei den monoterpenoiden Indolalkaloiden lassen sich je nach strukturellem Aufbau der Monoterpenuntereinheit drei Typen unterscheiden^{49,91} (Abb. 17):

I) der Corynanthe-Strychnos-Typ

II) der Aspidosperma-Typ

III) der Iboga-Typ

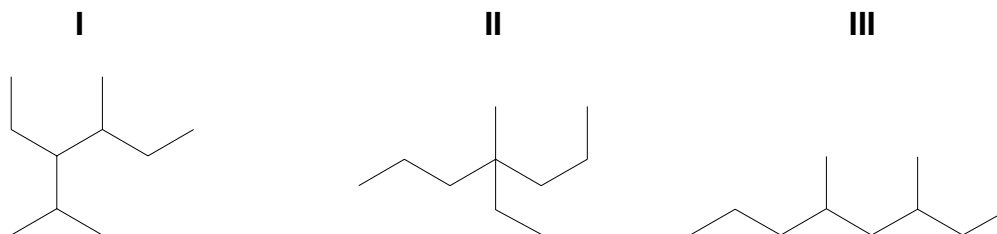
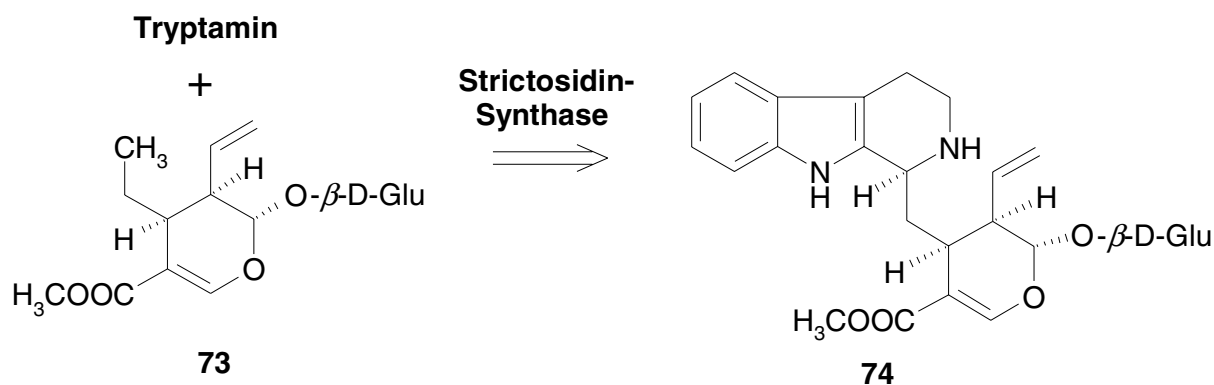


Abb. 17: Strukturelle Aufbautypen der Indolalkaloide

Die biosynthetischen Vorläufer für die drei Typen der monoterpenoiden Indolalkaloide sind Tryptamin (**103**) und das *in vivo* aus Geraniol synthetisierte β -D-Glucuronid Secologanin (**73**). Deren Verknüpfung durch die Strictosidin-Synthase⁹¹ führt zu der für die Biosynthese der Mehrzahl der monoterpenoiden Indolalkaloide mit α -Konfiguration an C-1 wichtigen Schlüsselverbindung Strictosidin (**74**)⁹² (Schema 10).



Schema 10: Biosynthese von Strictosidin (**74**)

Die zahlreichen einfachen β -Carboline-Alkaloide sind nicht diesen Typen zuzuordnen, sondern stammen aus Kondensationen von Tryptamin mit verschiedenen einfachen Carbonsäuren oder Aminosäuren und Folgereaktionen (z. B. Eudistomine).

2.1.4 Synthesemöglichkeiten für 1-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline

Eine retrosynthetische Betrachtung von 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolen mit Substituenten an C-1 führt zu einer großen Zahl prinzipieller Synthesemöglichkeiten, von denen im Schema 11 nur eine kleine Auswahl dargestellt ist.

Zunehmend werden natürliche β -Carboline-Alkaloide auch biotechnologisch in Zellsuspensionen gewonnen⁹³.

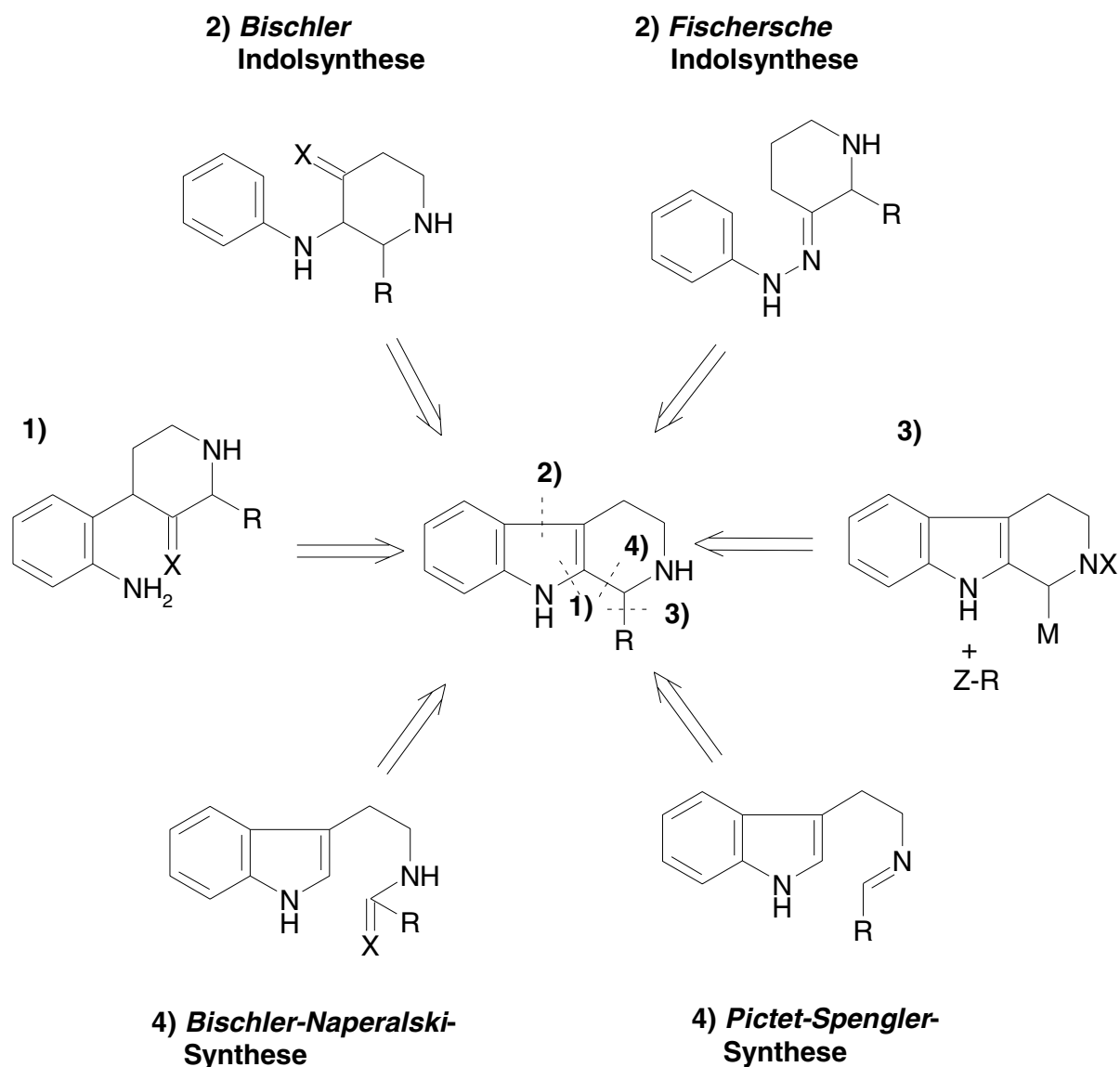
Den Syntheseweg 1 (Schema 11) beschriften *Rocca et al.*^{94,95}. Durch geeignete Funktionalisierung an Phenylpyridinen und anschließende Kopplungsreaktionen werden neue Substitutionsmuster und die Einführung neuer Substituenten am β -Carbolingerüst ermöglicht.

Durch *Bischler-* bzw. *Fischersche*-Indolsynthese (Weg 2, Schema 11) gewannen *Cook et al.* verschieden substituierte β -Carboline^{96,97}.

Ebenso möglich sind Synthesen, bei denen Substituenten direkt an das schon bestehende β -Carbolingerüst angeknüpft werden (Weg 3, Schema 11).

Durch Umsetzung von β -Carbolinderivaten mit Bortrifluoridetherat⁹⁸, Me_3Si -triflat⁹⁹ oder Formamidinen¹⁰⁰ lassen sich aktivere Imine gewinnen, die mit metallorganischen Verbindungen in Position 1 metalliert und mit Alkylhalogeniden alkyliert werden können.

Auch die direkte Umsetzung von 3,4-Dihydrocarbolinen mit Alkenen durch Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion kann zur Einführung von Substituenten in Pos. 1 dienen ¹⁰¹. C-C-Verknüpfungsreaktionen von an C-1 zunächst halogenierten und anschliessend metallierten oder von unsubstituierten β -Carbolinbausteinen mit verschiedenen Reagenzien wurden von *Bracher et al.* untersucht ¹⁰².

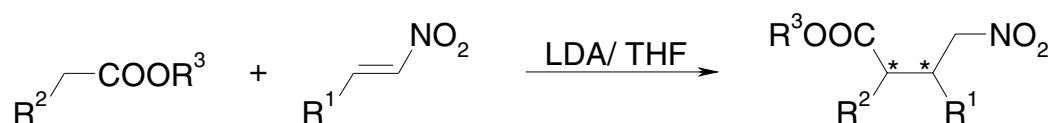


X, Z : elektronenziehende oder durch
Mesomerie stabilisierte Substituenten
M: Metall

Schema 11: Synthesemöglichkeiten für 1-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline

2.1.5 Diastereoselektive *Michael*-Additionen

Bei einer *Michael*-Addition werden durch die C-C-Verknüpfung zwei neue Stereozentren erzeugt (Schema 12). Nachdem die Reaktionsbedingungen optimiert worden waren und die Anwendbarkeit auf verschiedene Substituenten R^1 , R^2 und R^3 sichergestellt war ¹⁰³, wurde der Einfluss untersucht, den ein chiraler Substituent auf den stereochemischen Ablauf der *Michael*-Addition hat.



Schema 12: Intermolekulare *Michael*-Addition

Diastereo- und enantioselektive *Michael*-Additionen sind seit mehr als 20 Jahren bekannt. Zumeist wurde dabei die chirale Information durch chirale Phasentransfer-Katalysatoren ^{104,105}, chirale Kronenether mit komplex gebundenen Kalium-Basen ¹⁰⁶, chirale Übergangsmetallkomplexe ¹⁰⁷, durch die Verwendung chiraler Amine bzw. Lithiumamide als Basen ¹⁰⁸⁻¹¹¹ oder chiraler *Michael*-Donoren übertragen ¹¹²⁻¹¹⁴.

2.1.6 Darstellung des chiralen *Michael*-Akzeptors (2*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-(2-(*E*)-nitroethenyl)pyrrolidin (82)

Die oben aufgeführten Methoden bedienen sich entweder eines chiralen Hilfsreagens oder liefern die chirale Information durch den *Michael*-Donor. Hingegen ist die Verwendung eines chiralen *Michael*-Akzeptors ein eher seltener Fall. Nur wenige Literaturstellen befassen sich mit dieser Seite der *Michael*-Addition. Zumeist werden dabei *Michael*-Akzeptoren vom Vinylsulfoxid- (75) oder Cyclopentenontyp (76) verwendet (Abb. 18) ¹¹⁵.

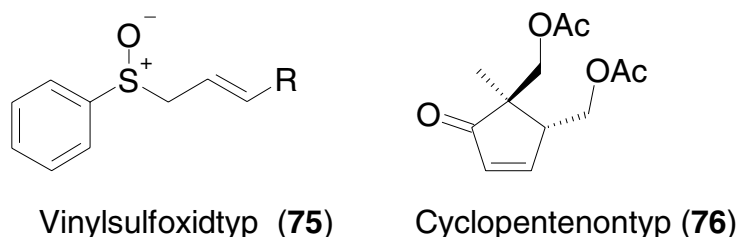
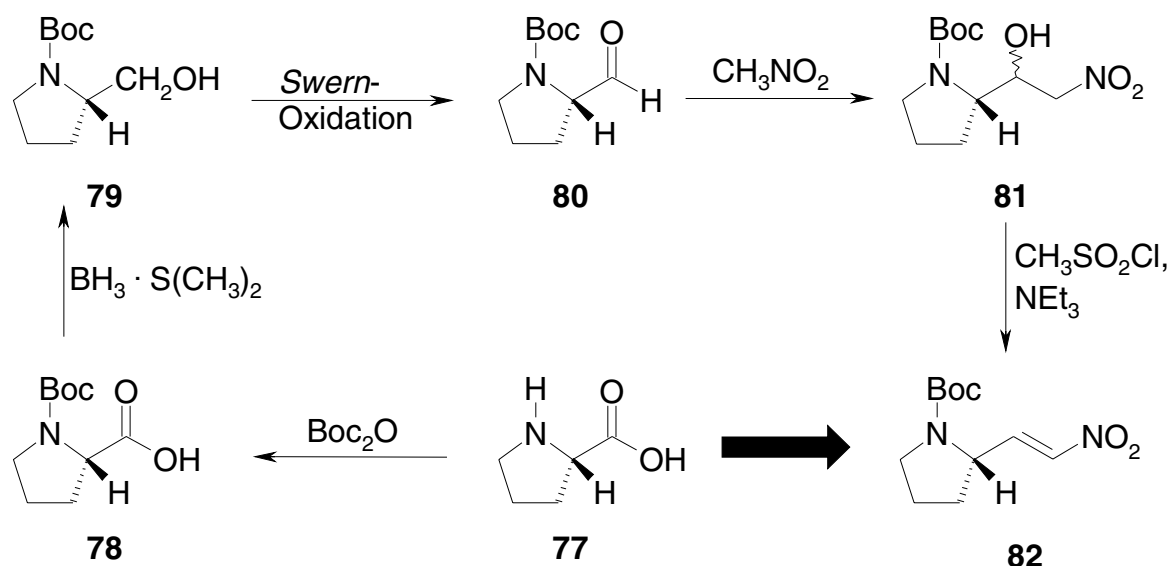


Abb. 18: Beispiele für chirale Michael-Akzeptoren

In unserer Arbeitsgruppe wurde die Synthese eines neuen chiralen *Michael*-Akzeptor durchgeführt. Aufgebaut wurde dieser in Anlehnung an die schon synthetisierten Nitroethene.

Dazu wurde der Pyrrolidin-Aldehyd **80** nach literaturbekannten Methoden aus der Aminosäure L-Prolin (**77**) hergestellt ¹¹⁶. Aus **80** wurde in einer *Henry*-Reaktion unter Einwirkung von Nitromethan und methanolischer KOH als Base der Nitroalkohol **81** erhalten. Dieser wurde nach einer modifizierten Vorschrift ¹¹⁷ zur Dehydratisierung von Nitroalkoholen zum Nitroalken **82** umgesetzt: dabei wurde in einer Eintopfsynthese zunächst mit $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ eine bessere Abgangsgruppe eingeführt, was anschließend unter Einwirkung von NEt_3 zur β -Eliminierung führte ¹¹⁷ (Schema 13). Das dabei entstandene Produktgemisch musste ohne vorherige Aufarbeitung chromatographiert werden, ansonsten zersetzte sich das Produkt.



Schema 13: Darstellung des Michael-Akzeptor **82** aus (2S)-Prolin (**77**)

Trotz der vielen möglichen Syntheserouten zu Tetrahydro- β -carbolinen werden die Reaktionen nach *Pictet-Spengler* (PS) und *Bischler-Napieralski* (BN) (Weg 4, Schema 11, S. 28) aufgrund der einfachen Zugänglichkeit der Edukte, der Variabilität der Substituenten und der Einfachheit der Durchführung nach wie vor bevorzugt (die PS-Reaktion auch wegen des möglichen stereoselektiven Verlaufs).

2.1.7 *Pictet-Spengler*-Reaktion

Die säurekatalysierte Ringschlußreaktion ausgehend von Indolethyliminen (PS-Synthese) oder Indolethylamiden (BN-Synthese) führt in einer intramolekularen S_EAr -Reaktion zu 1,2,3,4-Tetrahydro- oder 3,4-Dihydro- β -carbolinen. Die durch BN-Reaktion erhaltenen Imine können zu 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen reduziert werden.

Bei der PS-Reaktion greift das durch Anlagerung eines Protons (oder einer Lewisäure) entstandene Elektrophil hauptsächlich in Pos. 3 des Indolrings an. Dies konnte durch verschiedene Experimente gezeigt werden^{56,118,119}. *Hino* und *Nakagawa* z. B. isolierten bei einer unter reduzierenden Bedingungen geführten PS-Reaktion mit Borankomplexen die auf die Struktur der auftretenden Zwischenprodukte hinweisenden Spiroindole **83a** und **83b**¹²⁰ (Abb. 19).

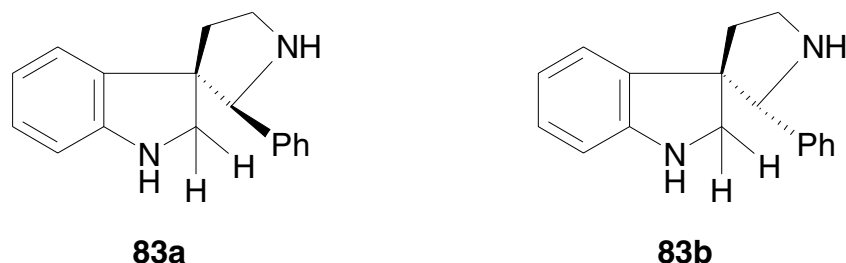
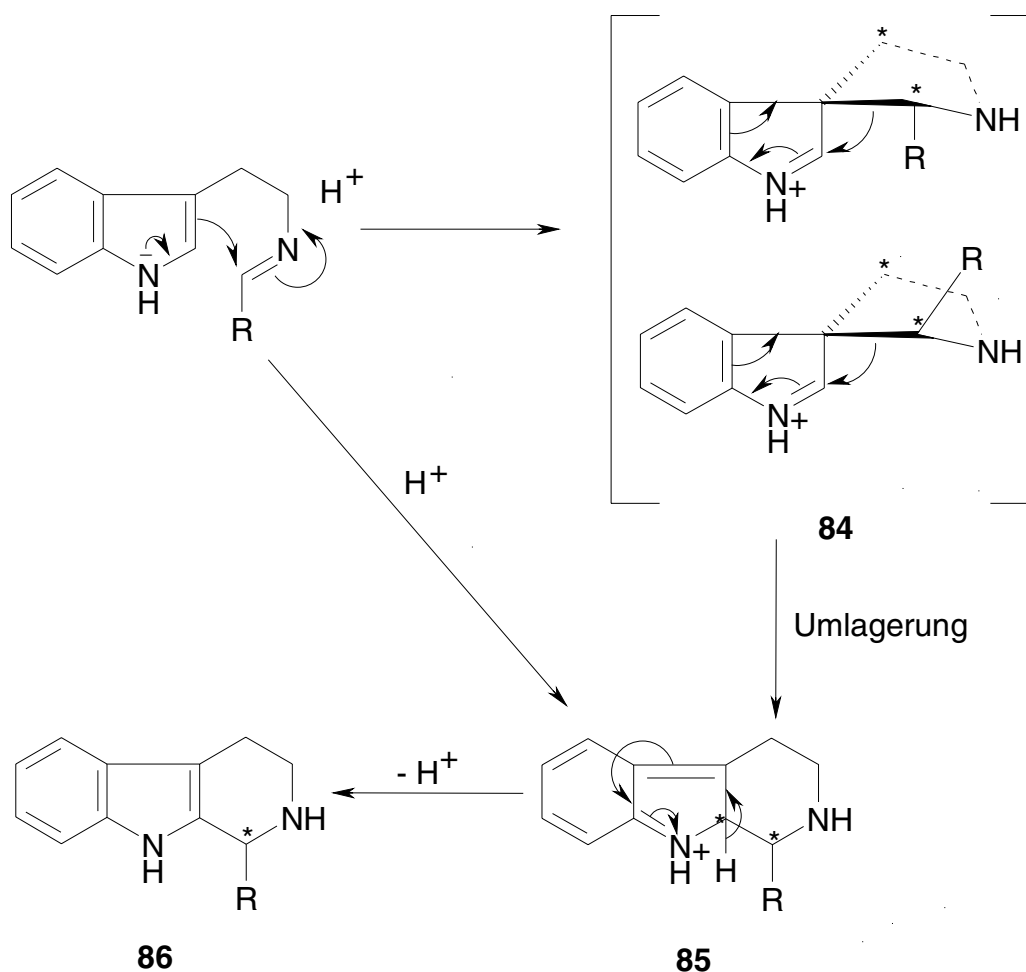


Abb. 19: Spiroindole nach *Hino* und *Nakagawa*

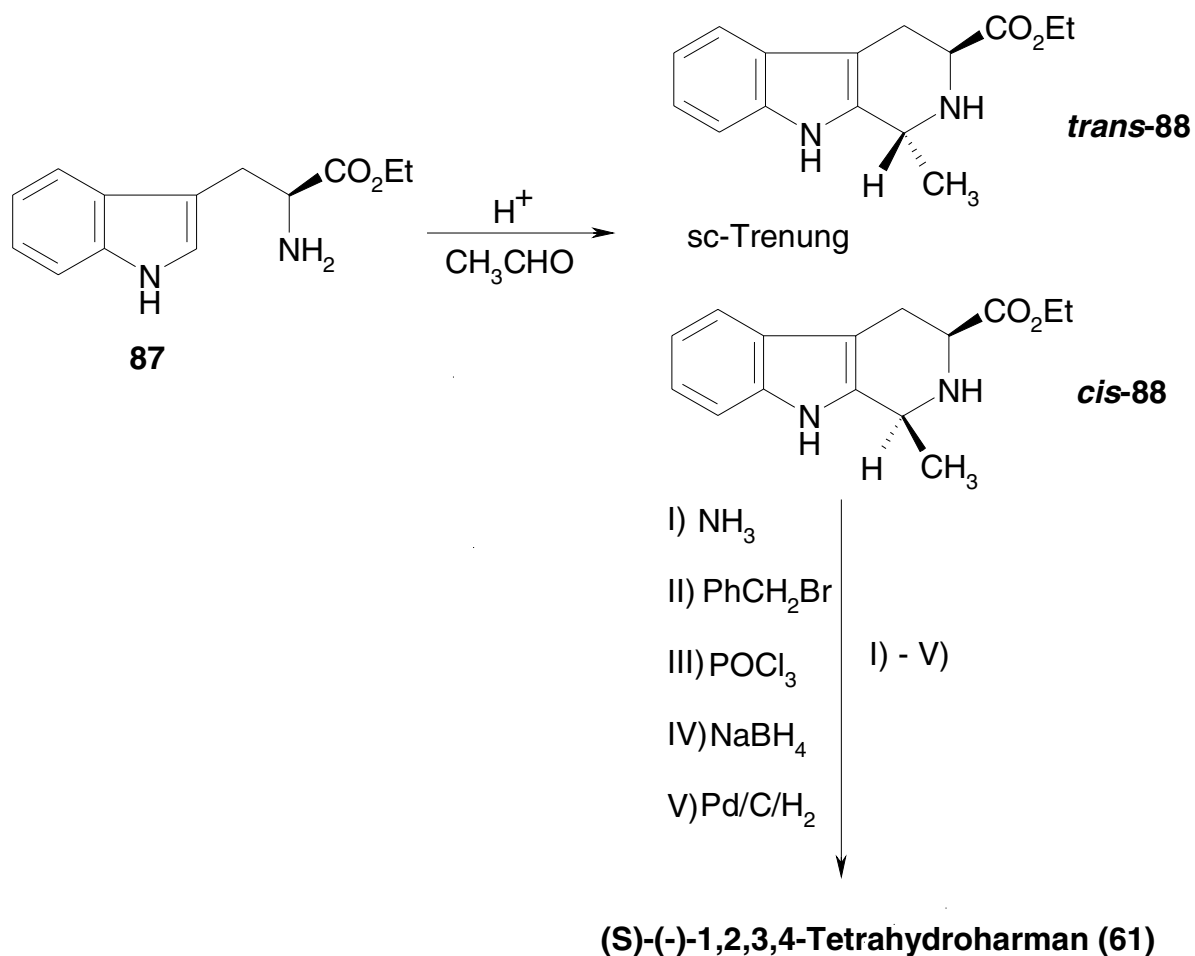
Auch die bei chiral substituierten Edukten gefundenen Stereoselektivitäten der PS-Reaktion lassen sich durch die Annahme diastereomerer Spiro-Zwischenprodukte wie **84** leicht erklären. Substituenten am Pyrrolidinring von **84** beeinflussen den stereochemischen Verlauf durch sterische Effekte (Schema 14). Der zweite Schritt der PS-Reaktion, eine Umlagerung vom *Wagner-Meerwein*-Typ, führt zum Carbolin-Kation **85**, das durch Abspaltung eines Protons das 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin **86** bildet. **85** kann auch direkt durch S_EAr -Reaktion in Pos. 2 gebildet werden (im Schema 14 ist der Ablauf der PS-Reaktion gezeigt, die BN-Reaktion kann ähnlich

verlaufen, führt jedoch im letzten Schritt durch H₂O-Eliminierung zu den 3,4-Dihydro- β -carbolinen).



Schema 14: Verlauf der Pictet-Spengler-Reaktion

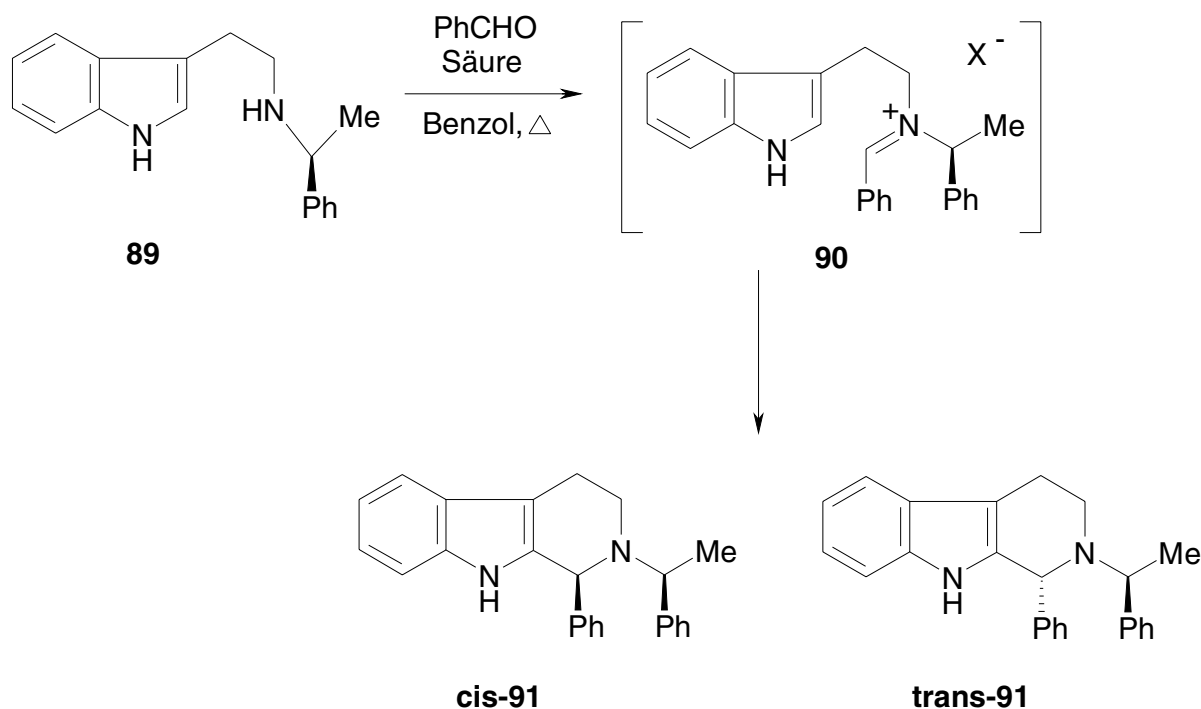
Yamada verwendete für die Darstellung von (S)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydroharman (**61**) (S. 24) L-Tryptophanethylester (**87**) als Edukt ¹²¹. Diastereoselektive PS-Reaktion führte zum *cis*-Diastereomer **88** im Überschuss. Die Esterfunktion des *cis*-**88** wird in fünf weiteren Syntheseschritten entfernt. Angaben über die Diastereoselektivität macht Yamada nicht (Schema 15).



Schema 15: Darstellung von (S)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydroharman (61) nach Yamada

Von Grigg *et al.*¹²² wird das Verhältnis der diastereomeren Produkte (*cis/trans*) einer ähnlichen PS-Reaktion mit ca. 1.2 : 1 (de = 10%) angegeben.

Die Stereoselektivität der PS-Reaktion von (S)- und (R)-N-(3-Indolyl)-β-ethyl-1-methylbenzylamin (89) untersuchten Nakagawa *et al.*¹¹⁸. Durch zahlreiche Variationen der Versuchsparameter erhielten sie über die nicht-isoliertes Iminiumzwischenstufe 90 *cis*-91 mit bis zu 72% (Schema 16, nur S-Reihe gezeigt).

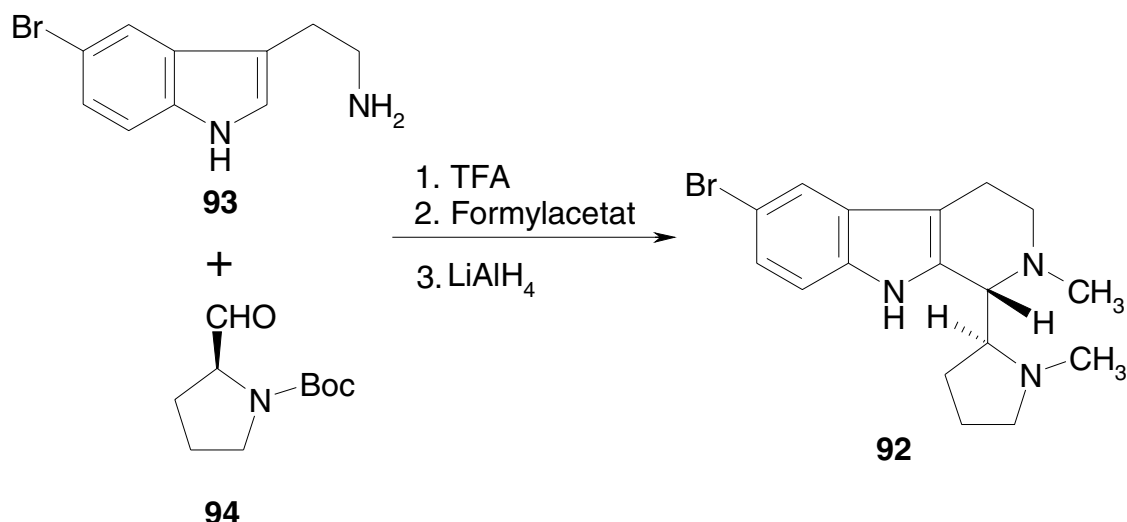


Schema 16: Reaktion von (S)-N-(3-Indolyl)-β-ethyl-1-methylbenzylamin nach Nakagawa

Die 1-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline **65** - **69** (Abb. 15, S. 25) konnten durch Kondensation der Aldehyde mit substituierten Tryptaminen und nachfolgender *PS*-Reaktion hergestellt werden^{74,85,86,88,113-115}. (RS)-**61** (Abb. 14, S. 24) entsteht bei der *PS*-Reaktion von Tryptamin und Acetaldehyd in hohen Ausbeuten^{51,52,126}. Die *N*-Hydroxy-Derivate der 1-Aryl-β-carboline gewannen Cava *et al.* durch *PS*-Reaktion ausgehend von Tryptamin-*N*-hydroxid (über die Imin-*N*-oxide)¹²⁷. Weitere 1-Aryl-β-carboline wurden durch *PS*-Reaktion zur Verbesserung der Ausbeuten aus Tryptamin und einem passenden 2-Aryl-oxazolidin (anstelle eines Aldehyds) dargestellt¹²⁸.

Die Eudistomine H, I und P gewannen Hino *et al.* durch *BN*-Reaktion und nachfolgende Oxidation¹²⁹. Die Eudistomine S und T stellten Still und McNulty durch *PS*-Reaktion her^{130,131}. Ähnlich lassen sich nahezu alle Eudistomine gewinnen.

Auch das Eudistoma-Alkaloid Woodinin (**92**) wurde durch *PS*-Reaktion aus 5-Bromtryptamin (**93**) und (S)-(-)-*N*-Boc-2-formylpyrrolidin (**94**) gewonnen (Schema 17)^{116,131}.



Schema 17: Darstellung von Woodinin (**92**)

2.1.8 Zusammenfassung der biologischen Aktivitäten der β -Carboline

Zusammenfassend seien die vielfältigen biologischen Aktivitäten der β -Carboline genannt:

- antineoplastisch (Tubulin bindend) ¹³³⁻¹³⁵
- antikonvulsiv, hypnotisch und anxiolytisch (Benzodiazepinrezeptor-inhibitorisch) ^{46, 134, 136-138}
- antiviral ^{37,132}
- antimikrobiell ¹³⁵
- Topoisomerase-II-inhibitorisch ¹³⁹
- cGMP abhängige Prozesse inhibierend ¹⁴⁰

2.1.9 Problemstellung

Polycyclisch anellierte aromatisch-heteroaromatische Systeme sind in vielen antitumoralen Agentien sowie anderen biologisch aktiven Verbindungen natürlichen und synthetischen Ursprungs vertreten ^{141,142}. Strukturelemente wie beispielsweise Indol, Pyridoindol und Carbazol bilden dabei gemeinsame Substrukturen in mehreren Familien dieser aktiven Komponenten. Anzuführen sind an dieser Stelle z. B. die Ellipticine ^{143,144}, Vinca-Alkaloide ¹⁴⁵, Camptothecine ¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, substituierten Indole ^{149, 150} und Mitomycine ¹⁵¹.

Da natürliche 1-substituierte β -Carbolin-Alkaloide **95** im allgemeinen hohe biologische Wirksamkeit aufweisen, sollten im Rahmen unserer Arbeit Brevicollin-Derivate **96** als neue potentielle Wirkstoffe synthetisiert werden (Abb. 20). Unser Ziel bestand darin, in der Klasse dieser Brevicollin-Derivate durch Molekülvariation der Struktur **96** auf pharmakologisch wirksame Verbindungen zu stoßen, die MAO inhibieren. Ferner sollten diese Derivate auf antimikrobielle Eigenschaften geprüft werden.

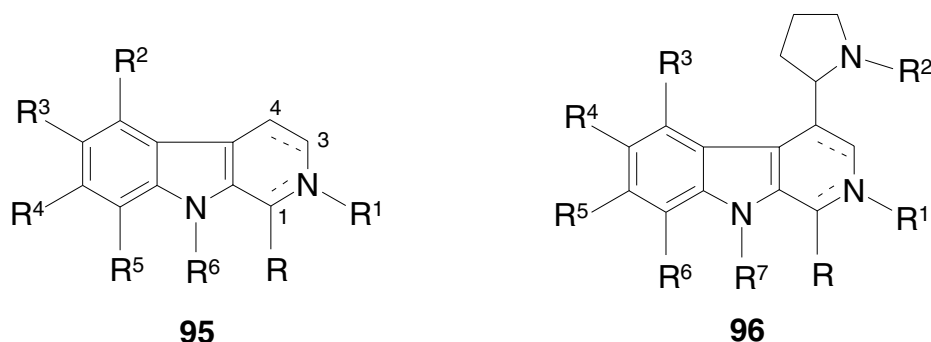


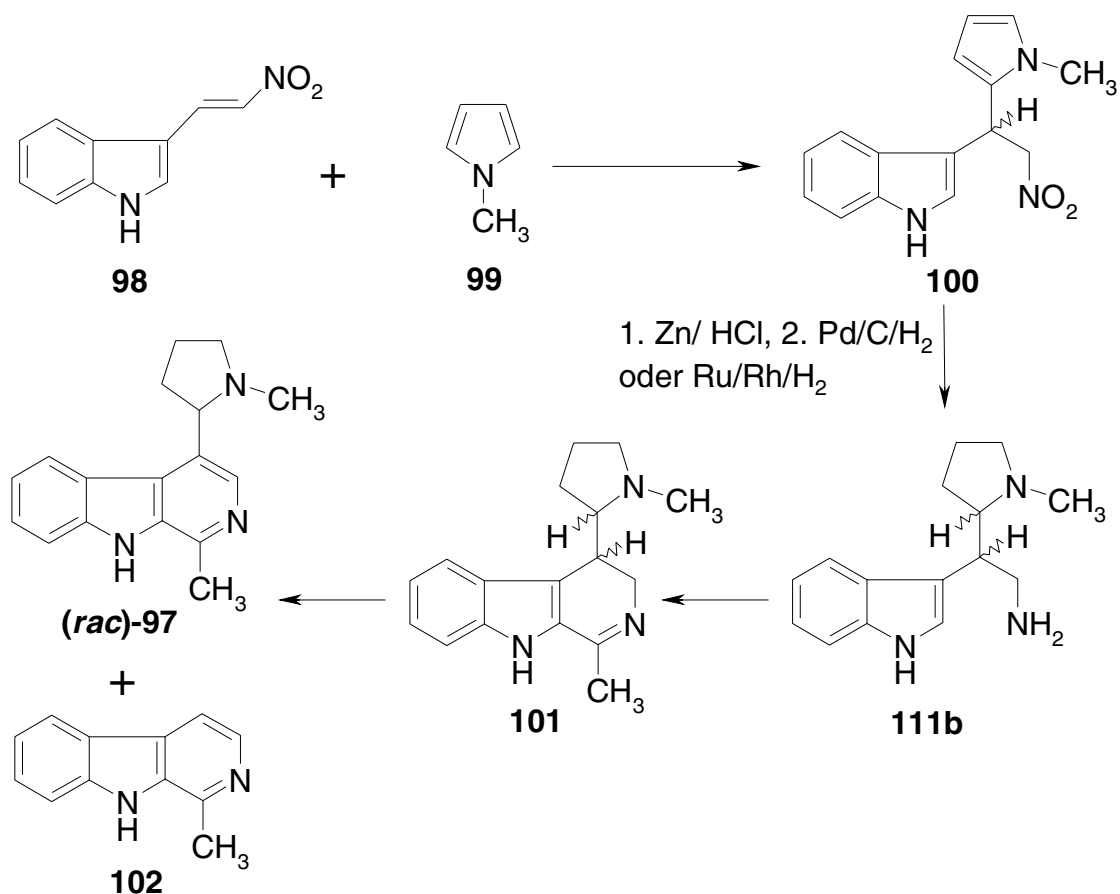
Abb. 20: Vom β -Carbolin zum Brevicollin-Derivat

2.2 Synthese von Brevicollin-Derivaten

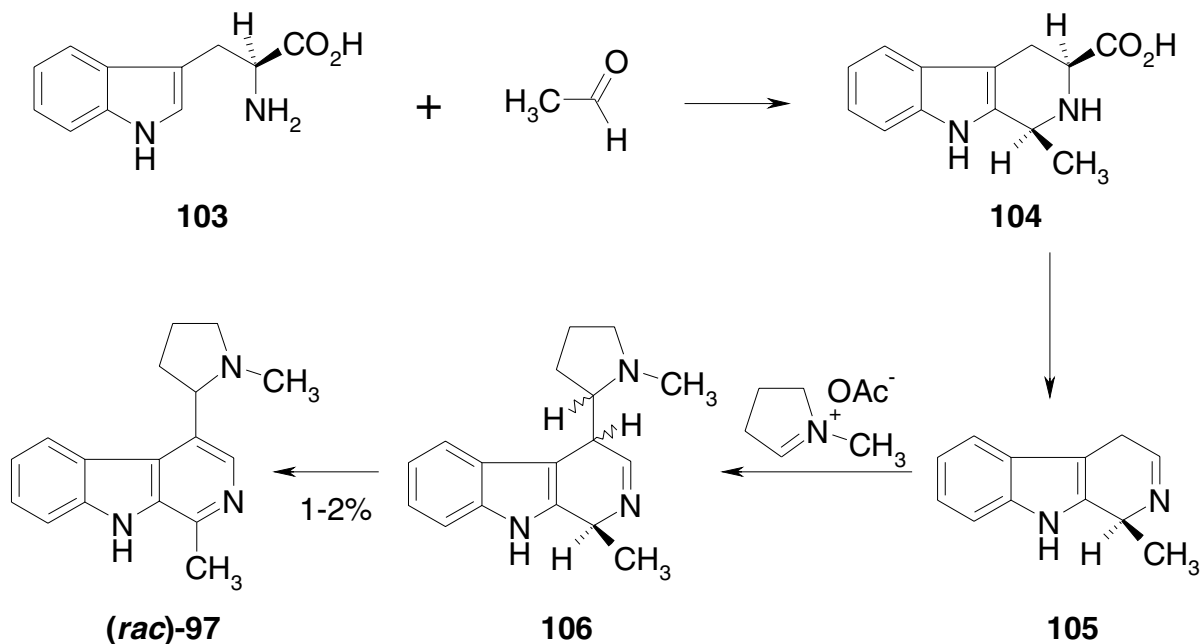
2.2.1 Indolo- β -Carboline

Indol-Derivate aus der Reihe der β -Carboline werden gewöhnlich in Pflanzen gefunden¹⁵². Mitglieder der strukturell äußerst vielfältigen Familie der β -Carboline zeigen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten (Kap. 2.1.8).

Das β -Carbolin-Alkaloid Brevicollin ((-)-**97**) (Abb. 21, S. 38), das Hauptalkaloid der Pflanze *Carex brevicollis* DC (Zyperaceae), gehört zu einer Gruppe pharmakologisch äußerst interessanter Verbindungen¹⁵³ und wurde bereits vor 30 Jahren zum ersten Mal isoliert^{154,155}, seine Struktur wurde aufgeklärt¹⁵⁶ und chemisch modifiziert¹⁵⁷. Seit dieser Zeit ist die Synthese von racemischem Brevicollin durchgeführt worden, z. B. von Winterfeldt¹⁵⁸ oder Leete¹⁵⁹, die entweder Nitroethenindol (**98**) (Schema 18) oder Tryptamin (**103**) (Schema 19) als Ausgangsmaterial verwendeten. In unserer Arbeitsgruppe wurde auch die Synthese von enantiomerenreinem (-)-(S)-Brevicollin von Mahboobi et al.¹⁶⁰ durchgeführt.



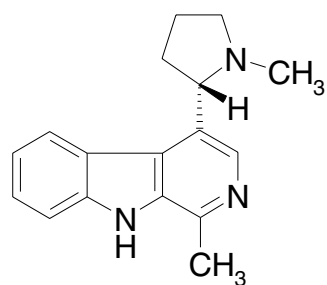
Schema 18: Darstellung von racemischem Brevicollin nach Winterfeldt



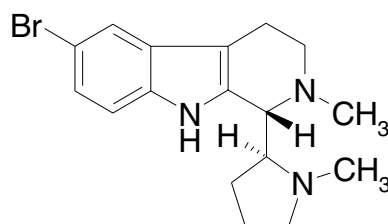
Schema 19: Darstellung von racemischem Brevicollin nach Leete

Die β -Carboline und Tetrahydro- β -carboline der „Eudistomin-Familie“, z. B. Woodinin (**92**)^{161,162}, besitzen ebenso interessante biologische Aktivitäten^{163,164} und

unterscheiden sich von Brevicollin hauptsächlich in der Position des Pyrrolidin-Rings (Abb. 21).



(-)-(S)-Brevicollin ((-)-97)

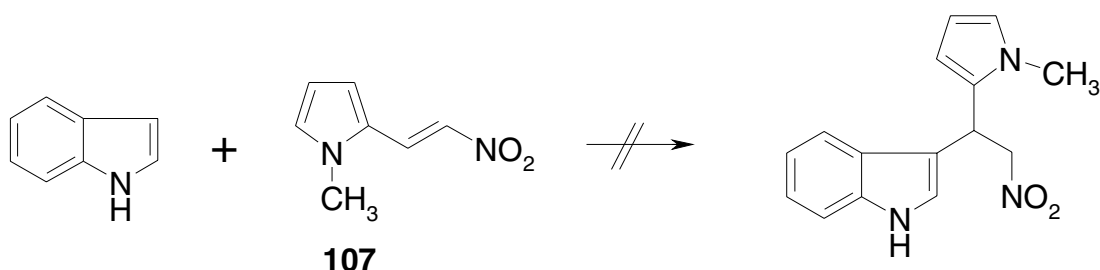


Woodinin (92)

Abb. 21: β -Carbolin Alkaloide

2.2.2 Michael-Reaktionen mit Indol als *Michael*-Donor

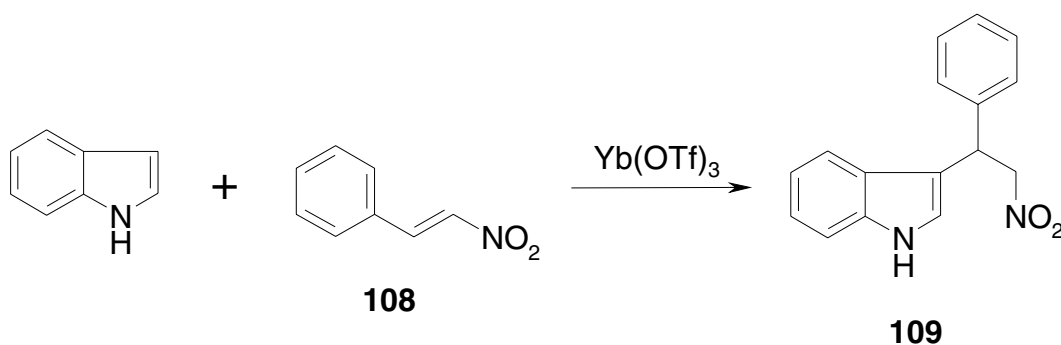
Nach Winterfeldt¹⁶⁵ kann die starke Donor-Position der Indol-3-Position zu einer *Michael*-Addition an ein entsprechend substituiertes Nitroethen genutzt werden. Diese Reaktion ist mehrfach angewendet worden, allerdings konnte Winterfeldt bei der Reaktion von Indol mit der von ihm vorgeschlagenen Nitroethenylpyrrolvorstufe **107** sowohl unter thermischer Prozessführung als auch unter Basenkatalyse nur Zersetzungsprodukte und Ausgangsmaterialien isolieren (Schema 20).



Schema 20

Als Ausweg drehte er die Anordnung der Substituenten an Akzeptor und Donor um und erhielt so das erwünschte *Michael*-Additionsprodukt (Schema 18)¹⁵⁸.

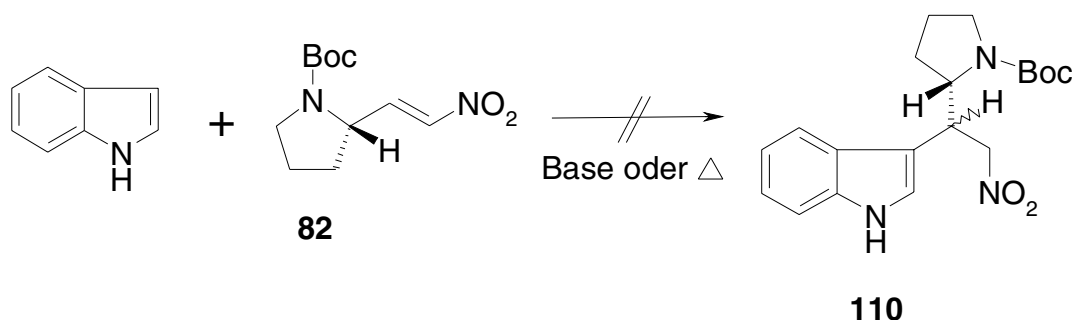
Inzwischen wurde die Synthese des analogen Indol-Derivats **109** aus Indol und Nitrostyrol **108** in Acetonitril unter Ytterbiumtriflat-Katalyse beschrieben (Schema 21).



Schema 21: Ytterbiumtriflat-katalysierte Reaktion

Die Autoren erklären diese Reaktion mit einer lanthanidkatalysierten *Friedel-Crafts*-ähnlichen Alkylierung ¹⁶⁶.

Aus dem Nitroethenderivat **82** bildete sich sowohl unter Basenkatalyse als auch unter thermischen Bedingungen kein Produkt, möglicherweise aufgrund der mangelnden Nucleophilie des Indol-Kerns (Schema 22).



Schema 22

Um die Nucleophilie eines Indols zu erhöhen und damit eine höhere Reaktivität gegenüber schwächeren *Michael*-Akzeptoren zu erhalten, gibt es jedoch eine einfache Möglichkeit: die Bildung des Indol-Anions aus Indol und Ethylmagnesiumbromid als schwacher Base. Diese Methode liefert gegenüber der Reaktion mit neutralem Indol oft eine bessere Ausbeute ¹⁶⁷ und hat gegenüber der Yb-Katalyse den Vorteil der breiteren Anwendungsmöglichkeit, da viele Akzeptoren unter Yb-katalysierten Bedingungen keine Reaktion zeigen ¹⁶⁶.

Zehn Jahre nach der Entdeckung der Alkylmagnesiumhalogenide durch V. Grignard entdeckte Oddo ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, dass Indol und Ethylmagnesiumiodid in Diethylether unter Bildung von Ethan reagieren. Aufgrund der relativ starken Acidität des Indols ($\text{pK}_a \sim 12 - 18$ ¹⁶⁷) kann es leicht zum korrespondierenden Anion deprotoniert werden. Indol-Anionen tragen eine formale negative Ladung am Indol-Stickstoff,

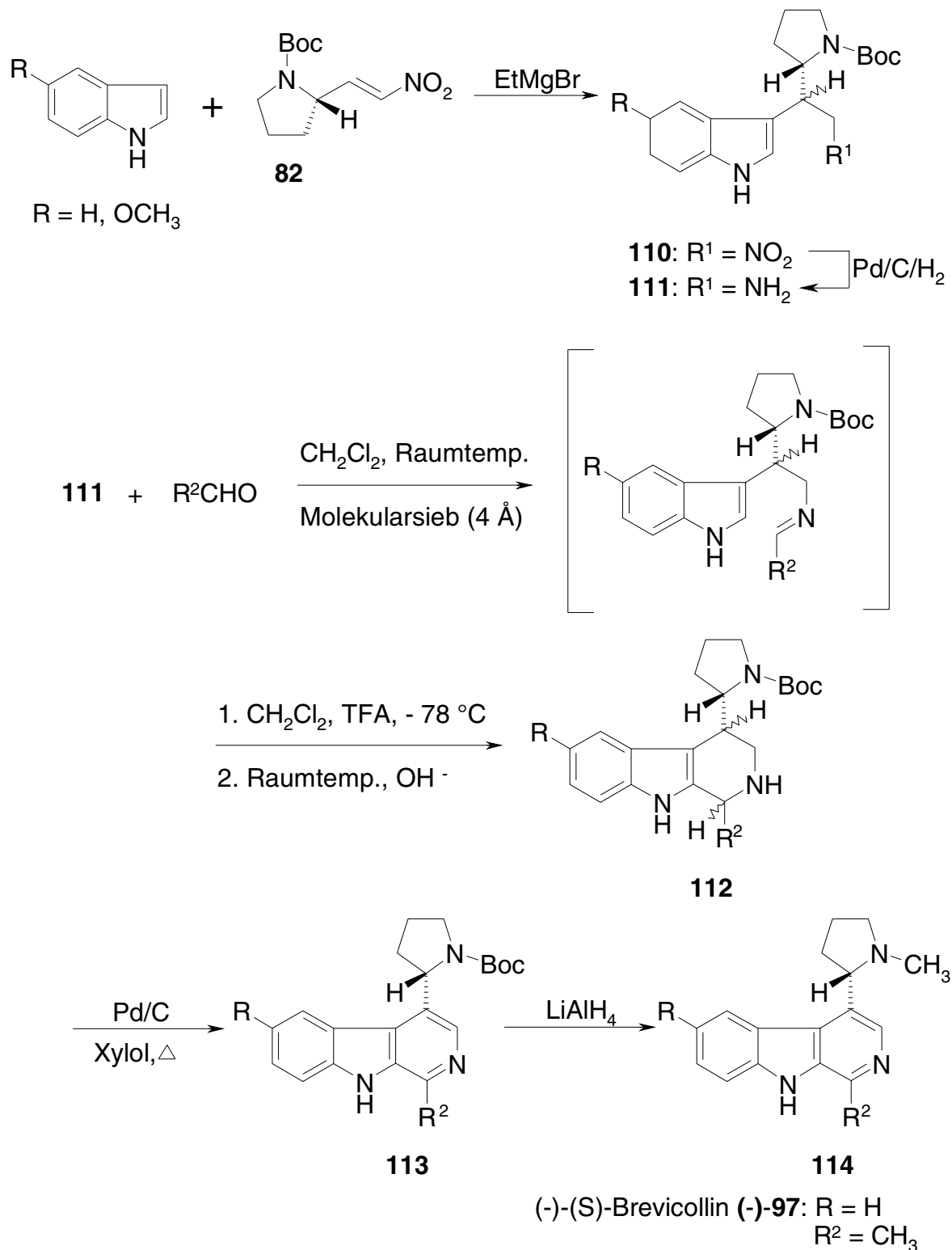
sodass dieses Atom am stärksten nucleophil ist. Die Elektronendichte wird zwar durch das π -Elektronensystem delokalisiert, jedoch ist dieser Effekt nicht stark genug, um das C-3-Atom zum stärkeren Nucleophil zu machen ¹⁶⁷. Man sollte deshalb annehmen, Indole würden hauptsächlich am N-Atom mit einem Elektrophil reagieren. Dem ist jedoch nicht so. Die Reaktionsbedingungen bringen oft die Bildung von Ionenpaaren oder sogar größeren Aggregaten mit sich ¹⁷¹. Darüberhinaus neigen einige Metalle dazu, partiell kovalente Bindungen zum Indol-Stickstoff auszubilden. Dies trifft vor allem im Fall von Indolmagnesiumhalogeniden in Ether zu. Dadurch wird die Nucleophilie des Indol-N unter die des C-3 gesenkt. Dass die Mg-Einheit am Indol-N sitzt, konnte durch NMR-Untersuchungen gezeigt werden. Dabei wurde eine N-Mg-Bindung mit hohem Grad an ionischem Charakter festgestellt ¹⁷².

2.2.3 Synthese verschiedener *Brevicollin*-Derivaten nach *Mahboobi et al.* ¹⁶⁰

Ausgangspunkt dieser Synthese war das oben erwähnte chirale *Michael*-Akzeptor **82**, das in unserer Arbeitsgruppe hergestellt worden war ¹⁶⁰. Aus dem Indol-Anion, das aus Indol und Ethylmagnesiumbromid zugänglich ist, und dem Nitroethenderivat **82** erhält man den Precursor **110** des β -Carbolin-Alkaloids (Schema 23). Das Nitroindol **110** wird in das Aminoindol **111** durch katalytische Hydrierung über Pd/C überführt (Schema 23, Tab. 6). Anschließend wird der Tetrahydro- β -carbolinring durch eine *Pictet-Spengler* Reaktion ¹⁷³ geschlossen, indem des Amin **111** mit verschieden substituierten Methoxybenzaldehyden in Gegenwart von Trifluoressigsäure umgesetzt wird ¹⁷⁴. Der erste Schritt ist dabei die säurekatalysierte Ringschlussreaktion, die ausgehend von Indolethyliminen in einer intramolekularen S_EAr -Reaktion zu 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen führt (Schema 23, Tab. 7).

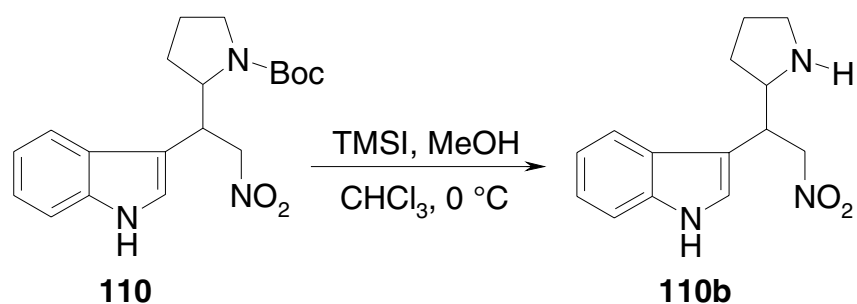
Das Imin bildet sich mit guten Ausbeuten bei Raumtemperatur, wobei das entstehende Reaktionswasser mit Molekularsieb (4 Å) entfernt wird, bevor die Trifluoressigsäure bei -78 °C zugegeben wird. Die Aromatisierung, bei der das β -Carbolinsystem **113** gebildet wird, wird mit Pd/C in siedendem Xylol durchgeführt ¹⁷⁵. Die Reduktion der Boc-Schutzgruppe mit $LiAlH_4$ liefert die N-Methylgruppe der Zielverbindung **114** (Schema 23, Tab. 8). Die Boc-Schutzgruppe wurde bewusst nicht zu einem früheren Zeitpunkt reduziert, da bekannt ist, dass N-Methyl-pyrrolidiny- β -carboline und verwandte Verbindungen mit 3-(2-Pyrrolidiny)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-Skelett den Pyrrolidinrest unter Dehydrierungsbedingungen

abspalten¹⁷⁶. Um diese Abspaltung zu verhindern, muss der Pyrrolidin-Stickstoff als Amid oder Carbamat (*N*-Formyl, *N*-Boc) geschützt sein¹⁷⁶.



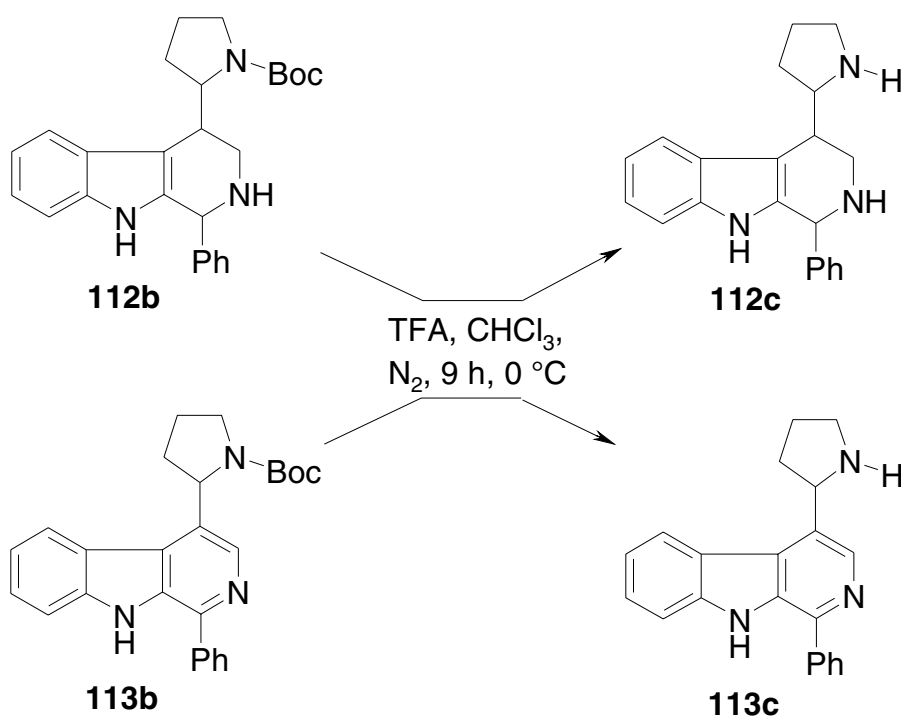
Schema 23: Darstellung von Brevicollin-Derivaten durch Michael-Addition und Pictet-Spengler-Reaktion

Zur Untersuchung des Einflusses der *N*-Methylgruppe bzw. Boc-Schutzgruppe in 1-Position der Pyrrolidin-Komponente auf die biologische Aktivität der von uns synthetisierten Alkaloid-Derivate, wurde bei einigen Derivaten die Abspaltung zum in Pos. 1 unsubstituierten Pyrrolidin durchgeführt. Die entsprechende Verbindung wurde hierbei nach Schema 24 mit TMSI in abs. Chloroform und MeOH bei 0 °C erhalten.



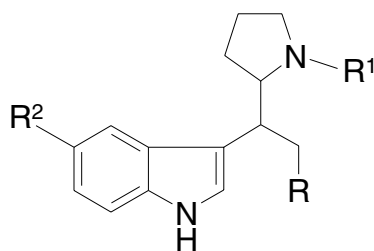
Schema 24: Darstellung von **110b** (Tab. 6)

Die Entschützung von **112b** bzw. **113b** zu **112c** (Tab. 7) und **113c** (Tab. 8) wurde mit Überschuss TFA in Chloroform bei 0 °C erreicht (Schema 25).



Schema 25: Darstellung von **112c** und **113c**

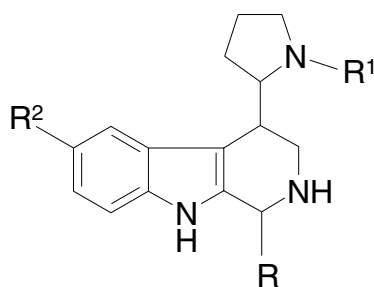
Tab. 6: Verschiedene Nitro- und Aminoindole



110, 110a,b; 111, 111a,b

Verbindung	R	R ¹	R ²	Ausbeute(%)
110	NO ₂	Boc	H	47
110a	NO ₂	Boc	MeO	51
110b	NO ₂	H	H	61
111	NH ₂	Boc	H	62
111a	NH ₂	Boc	MeO	81
111b	NH ₂	CH ₃	H	73

Tab. 7: Verschiedene 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin-Derivate

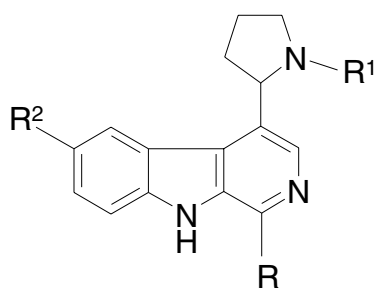


112 a-r

Verbindung	R	R ¹	R ²	Ausbeute(%)
112a	Ph	Boc	H	60
112b	Ph	Boc	MeO	56
112c	Ph	H	MeO	57
112d	4-EtO-Ph	Boc	H	62
112e	4-MeO-Ph	Boc	H	49

112f	3,4,5-MeO-Ph	Boc	H	45
112g	4- <i>t</i> -BuO-Ph	Boc	H	42
112h	3-MeO-Ph	Boc	H	62
112i	2-MeO-Ph	Boc	H	64
112j	2,3-MeO-Ph	Boc	H	46
112k	3,5-MeO-Ph	Boc	H	46
112l	2,4,6-MeO-Ph	Boc	H	33
112m	2,5-MeO-Ph	Boc	H	51
112n	2,4-MeO-Ph	Boc	H	50
112o	3,4-MeO-Ph	Boc	H	51
112p	2,4,5-MeO-Ph	Boc	H	41
112q	2,6-MeO-Ph	Boc	H	41
112r	2,3,4-MeO-Ph	Boc	H	27

Tab. 8: Verschiedene Brevicollin-Derivate



113a-ff, 114d-gg

Verbindung	R	R ¹	R ²	Ausbeute(%)
113a	Ph	Boc	H	77
113b	Ph	Boc	MeO	47
113c	Ph	H	MeO	5
114d	Ph	Me	H	89
113e	4-EtO-Ph	Boc	H	68

114f	4-EtO-Ph	Me	H	47
113g	4-MeO-Ph	Boc	H	57
114h	4-MeO-Ph	Me	H	73
113i	3,4,5-MeO-Ph	Boc	H	63
114j	3,4,5-MeO-Ph	Me	H	83
113k	4- <i>t</i> -BuO-Ph	Boc	H	58
113l	3-MeO-Ph	Boc	H	54
114m	3-MeO-Ph	Me	H	65
113n	2-MeO-Ph	Boc	H	58
114o	2-MeO-Ph	Me	H	67
113p	2,3-MeO-Ph	Boc	H	50
114q	2,3-MeO-Ph	Me	H	83
113r	3,5-MeO-Ph	Boc	H	81
114s	3,5-MeO-Ph	Me	H	81
113t	2,4,6-MeO-Ph	Boc	H	46
114u	2,4,6-MeO-Ph	Me	H	57
113v	2,5-MeO-Ph	Boc	H	81
114w	2,5-MeO-Ph	Me	H	52
113x	2,4-MeO-Ph	Boc	H	81
114y	2,4-MeO-Ph	Me	H	52
113z	3,4-MeO-Ph	Boc	H	81
114aa	3,4-MeO-Ph	Me	H	52
113bb	2,4,5-MeO-Ph	Boc	H	64
114cc	2,4,5-MeO-Ph	Me	H	70
114dd	Ph	Me	OMe	5
113ee	2,6-MeO-Ph	Boc	H	37

113ff	2,3,4-MeO-Ph	Boc	H	30
114gg	2,3,4-MeO-Ph	Me	H	40

2.2.4 Zusammenfassung und Ausblick

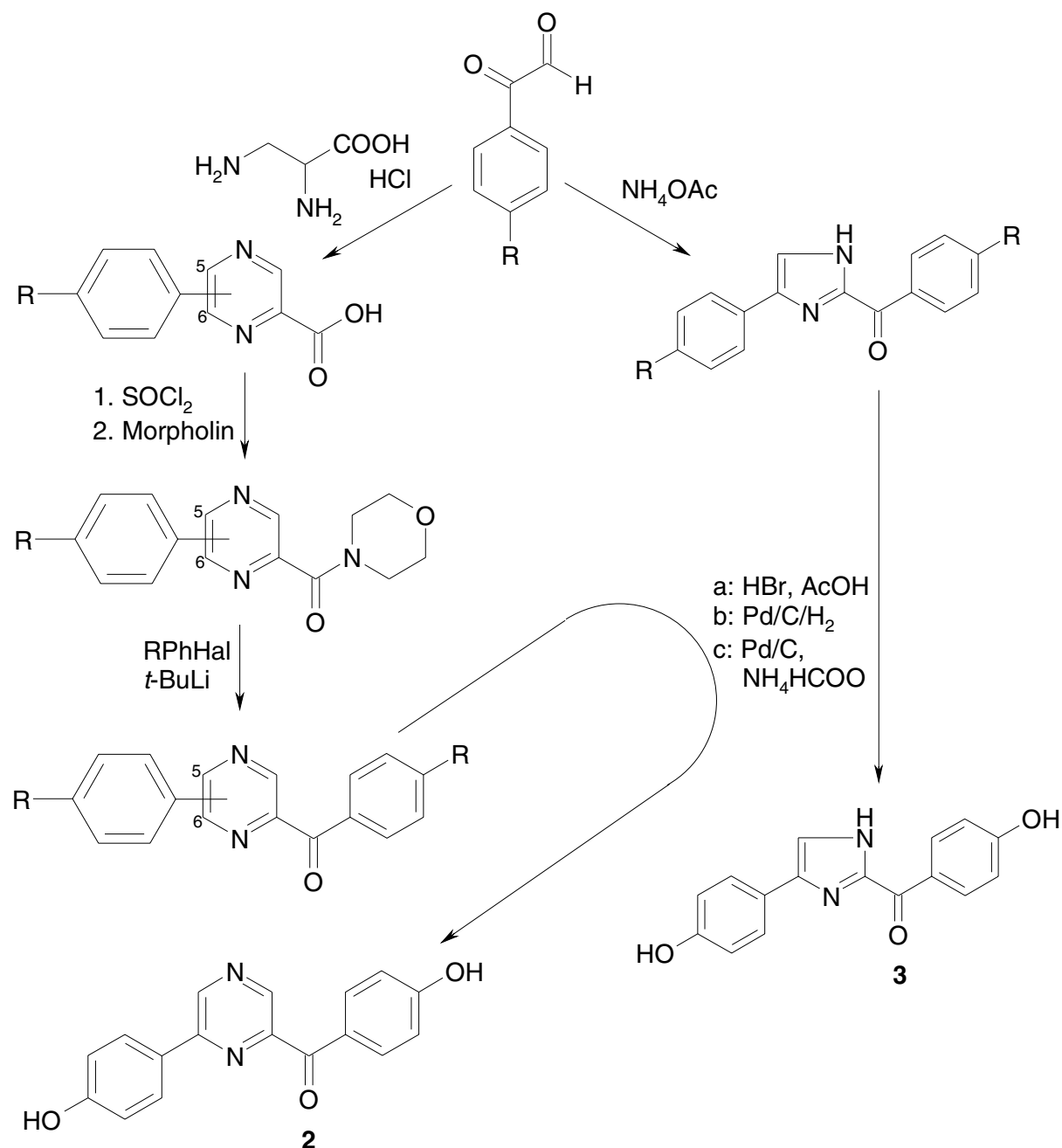
Gute Gesamtausbeuten und die Möglichkeit, verschiedenste Funktionalitäten mit den Edukten, die zudem leicht aus billigen Ausgangsstoffen zugänglich sind, einzuführen, erlauben die Synthese eines breiten Spektrums von Derivaten. Diese Derivate sollen auf ihre Struktur-Wirkbeziehung (SAR) hin untersucht werden.

3 Zusammenfassung

3.1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon aus Botryllus leachi und deren Derivate

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer Syntheserouten zur Darstellung von neuen Alkaloiden Botryllazin B (**2**) und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**) und deren Derivaten. Als Vorstufe zur Herstellung der beiden Alkaloide verwendeten wir 4-substituierte Oxoacetaldehyde¹⁰⁻¹², die im Falle von (4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (**2**) mit 2,3-Diaminopropionsäure in alkalischem MeOH unter Luftoxydation zu 5(6)-substituierten Pyrazin-2-carbonsäuren reagierten. Weitere Umsetzung der jeweiligen Säurechloriden mit Morpholin lieferte uns 5(6)-substituierte Morpholin-Derivate. Diese reagieren weiterhin mit substituierten Phenylhalogeniden zu den vollaromatischen Pyrazin-methanonen, welche uns nach Entfernung der Schutzgruppen zu gewünschtem Alkaloid führen.

Reaktion von substituierten Oxoacetaldehyden mit Ammonium Acetat (NH₄OAc) in Eisessig ermöglichte uns den Zugang zu dem vollaromatischen Imidazol-methanon – Abspaltung der Schutzgruppen unter den selben Bedingungen wie bei (**2**) beschrieben, führte zum gewünschten (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**) (Schema 26).



Schema 26: Darstellung von Botryllazin B (**2**) und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon (**3**)

Um zu verschiedenen Derivaten der Grundstruktur **115** (Abb. 22) zu gelangen, gingen wir sowohl vom unsubstituierten Pyrazin-morpholit, als auch von 5- bzw. 6-substituierten Derivaten aus. Unter gleichen Versuchsbedingungen wie bei (**2**) erhielten wir einen Plot von gewünschten Strukturkomponenten, die zu Untersuchung des Einflusses der jeweiligen Substituenten auf das Wirkprofil dienen sollten.

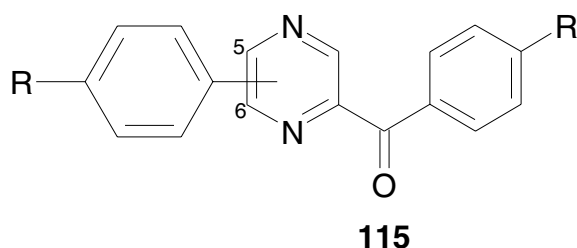
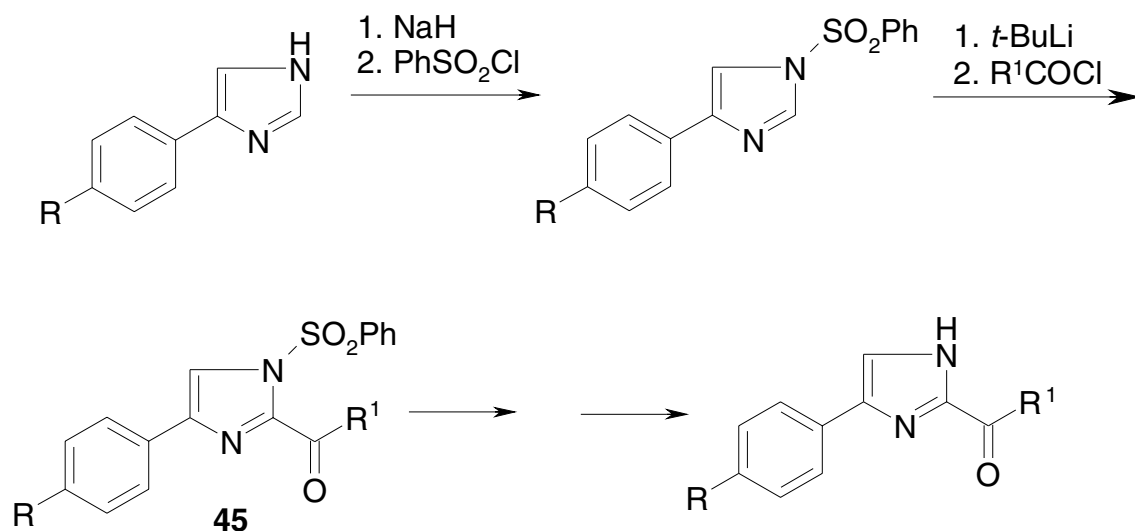


Abb. 22: Pyrazin-Grundstruktur

Zur Herstellung von Derivaten des Imidazols **3** setzen wir käuflich oder synthetisch erhaltene Phenylimidazole mit verschiedenen Benzolsulfonsäurechloriden und NaH um. Die auf diese Weise erhaltene *N*-Phenylsulfonylgeschützte Verbindungen ließen wir mit verschiedenen substituierten Carbonsäurechloriden zu *N*-geschützten Imidazolyl-methanonen **45** reagieren, welche nach Entfernung der Schutzgruppen zu den gewünschten Imidazol-Derivaten umgesetzt wurden (Schema 26).



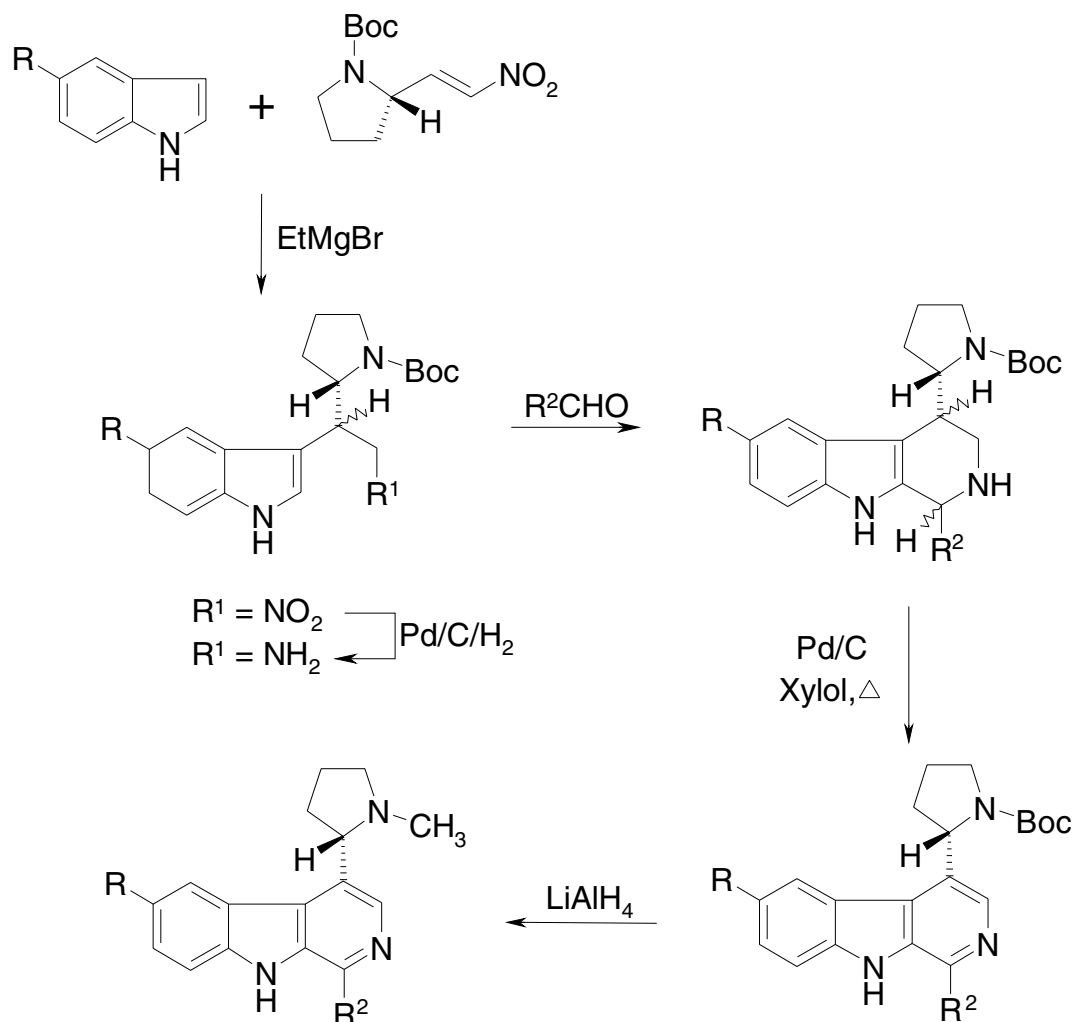
Schema 26: Synthese von Imidazol-Derivaten

Die von uns synthetisierte Verbindungen befinden sich zur Zeit in der weiteren biologischen Prüfungen.

3.2 Synthese von Derivaten des Alkaloids Brevicollin

In Anlehnung an den biologisch aktiven Naturstoff Brevicollin aus *Carex brevicollis* sollten verschiedene Derivate dargestellt werden. Das gelang uns mit Hilfe der für die Brevicollin-Synthese von Mahboobi *et al.*¹⁶⁰ vorgeschlagenen Methode. Durch *Michael*-Addition eines Boc-geschützten Nitroethenderivats und verschiedenen Indolen wird zuerst der Prekursor des β -Carbolin-Alkaloids geschaffen. Dieser wird durch katalytische Hydrierung über Pd/C in das Aminoindol überführt. Anschließend

wird der Tetrahydro- β -carbolinring durch Anwendung der *Pictet-Spengler*-Reaktion geschlossen, indem das Amin mit verschiedenen substituierten käuflichen Methoxybenzaldehyden umgesetzt wird. Danach wird die Aromatisierung mit Pd/C in Xylol durchgeführt. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit LiAlH_4 lieferte uns die Methylgruppe der erwünschten Zielverbindungen (Schema 27).



Schema 27: Synthese von Brevicollin-Derivaten

Da seit längerem bekannt ist, dass insbesondere einige Vertreter der Substanzklasse der β -Carboline als MAO-Hemmer wirken, sollen die auf diese Weise synthetisierten Derivate auf ihre Aktivität gegenüber diesem Enzym geprüft werden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Büchi 510 Schmelzpunktapparatur. Die Werte sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen

Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg.

IR-Spektroskopie

Nicolet 510M FT-IR Spectrometer; Datenaufnahme und FT mit Apple Macintosh IIci. Die Substanzen wurden als HBr-Pressling oder als Film zwischen NaCl-Platten vermessen.

¹H-NMR-Spektroskopie

Bruker PFT-NMR-Spectrometer WM 250 (250 MHz); Bruker PFT-NMR-Spectrometer ARX 400 (400 MHz). Interner Standard: Tetramethylsilan. Auswertung der Spektren mit 1D-WIN NMR (Bruker).

¹³C-NMR-Spektroskopie

Bruker PFT-NMR-Spectrometer WM 250 (63 MHz). Interner Standard: Tetramethylsilan.

Massenspektrometrie

Varian MAT 112S EI-MS (70 eV); Varian MAT 95: FAB-MS, EI-MS, ESI-MS.

Säulenchromatographie (SC)

Stationäre Phase: SiO₂ Merck Art. 7734 Kieselgel 60 (70 - 230 mesh ASTM).

Mobile Phase: Destillierte Lösungsmittel des Handels. Die Verhältnisse der Laufmittelkomponenten in Laufmittelgemischen sind in Volumenanteilen angegeben.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Stationäre Phase: SiO₂ Merck Art. 5554 DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₄₅

Mobile Phase: Destillierte Lösungsmittel des Handels.

Detektion: Vanillin in Schwefelsäure-Ethanol-Mischung ¹⁸²

Cer(IV)sulfat-Schwefelsäure ¹⁸³

Sonstige Geräte

Roth Laborautoklav 100 mL, 100 bar, Art. 2001.

Vacubrand HP 150 Hochvakuumpumpe (10⁻³ Torr), Druckmessung durch Leybold Heraeus Combitron CM 330.

Anmerkungen

Die als abs. bezeichneten Lösungsmittel wurden nach Lit. ¹⁸⁴ gereinigt und getrocknet.

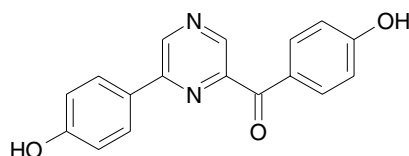
Alle Reaktionen in nicht-wässrigen Systemen wurden unter N₂ (getrocknet über H₂SO₄ und Blaugel) durchgeführt.

Substanzen wurden im Ölpumpenvak. (0.5 Torr) getrocknet. Viele β -Carbolin-Derivate schließen jedoch bei der Kristallisation Lösungsmittel ein, das trotz starkem Erhitzen (48 h) des fein verriebenen Rohmaterials *in vacuo* nicht entfernt werden konnte. Die Anwesenheit dieser Lösungsmittel wurde durch ¹H-NMR-Spektren gesichert, die Elementaranalysen wurden entsprechend berechnet.

4.2 Synthesevorschriften und analytische Daten

4.2.1 Synthese der Alkaloide Botryllazin B und (4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]methanon und deren Derivate

(4-Hydroxyphenyl)-[6-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (Botryllazin B) (2)



Variante 1: Eine Gemischt von **19a** (1.10 g; 3.43 mmol), Essig säure (25 mL) und HBr (48%, 40 mL) wird 12 h zum Rückfluss erhitzt. Am Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Helfte des Lösungsmittels abdestilliert; die Mischung wird auf RT abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wird in ammoniakalischer Lösung gelöst (50 mL; 1N), die Lösung mit verd. HCl neutralisiert und das Produkt abgesaugt. Nachher wird das Produkt in MeOH gelöst, eine katalytische Menge von Pd/C (10%) zugegeben und die Mischung 1 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wird über Celite[®] filtriert, Lösungsmittel abdestilliert. Umkristallisation aus EtOH/H₂O lieferte uns **2** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.43 g (1.41 mmol; 43%).

Variante 2: Dargestellt analog **3** (Variante 1). Ausb.: 0.32 g (1.05 mmol, 32%)

Schmp.: 206 - 208 °C (Lit. ¹: keine Daten)

C₁₇H₁₂N₂O₃ (292.30) Ber. C 69.86 H 4.14 N 9.58

Gef. C 70.64 H 4.69 N 9.21

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3400, 3253 (OH); 1644, 1603 (C=O); 1563, 1275, 837 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 6.92 (AA'BB'; 2H, arom.), 6.93 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.98 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.02 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.89 (s; 1H, Pyrazin), 9.35 (s; 1H, Pyrazin), 9.98 (s; 1H, austauschbar), 10.57 (s; 1H, austauschbar)

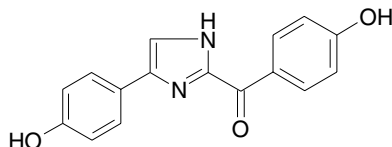
(CD₃OD) δ (ppm) = 6.90 (AA'BB'; 2H, arom.), 6.91 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.98 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.06 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.84 (s; 1H, Pyrazin), 9.16 (s; 1H, Pyrazin)

¹³C-NMR (CD₃OD) δ (ppm) = 116.3 (2C, C-H), 117.1 (2C, C-H), 128.1 (1C, qu.),

128.7 (1C, qu.), 129.8 (2C, C-H), 134.9 (2C, C-H), 142.8 (1C, C-H), 143.5 (1C, C-H), 151.4 (1C, qu.), 152.4 (1C, qu.), 161.3 (1C, qu.), 164.4 (1C, qu.), 192.4 (1C, qu.)

EI-MS m/z (%) = 292 (33) [M^+], 121 (100), 93 (23)

(4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]methanon (**3**)



Variante 1: 0.30 g (0.65 mmol) **20b** werden in 30 mL THF/MeOH (1:1) gelöst, mit 0.33 g Pd/C (10%) versetzt und auf 60 °C erhitzt. Man gibt tropfenweise 0.08 g (1.30 mmol) $H_4N^+HCOO^-$ in 7 mL THF/MeOH zu und lässt bis Ende der Reaktion rühren (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird durch Celite[®] filtriert und mit warmem MeOH (50 mL) gewaschen. Man gibt 50 mL Wasser zu, extrahiert mit CH_2Cl_2 , trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Das Produkt wird aus Et_2O umkristallisiert. Man erhält **3** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.17 g (0.60 mmol, 92%)

Variante 2: Dargestellt analog **2** (Variante 1) aus **20a**. Ausb.: 0.58 g (2.07 mmol, 92%).

Variante 3: 0.30 g (0.65 mmol) **20b** in 30 mL THF/MeOH (1:1) werden mit 0.33 g Pd/C (10%) unter H_2 -Atmosphäre versetzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wird über Celite[®] abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Produkt aus MeOH/ H_2O umkristallisiert. Ausb.: 0.16 g (0.56 mmol, 86%)

Variante 4: 0.20 g (0.43 mmol) **20b** werden unter N_2 in 30 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.11 g (0.45 mL) BBr_3 zugegeben. Die Mischung wird 40 min auf Wasserbad erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel abgezogen, mit 10% NaOH hydrolysiert, mit verd. HCl angesäuert und mit 3×50 mL Et_2O extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt wird aus Et_2O umkristallisiert. Ausb.: 0.08 g (0.27 mmol, 64%).

Variante 5: 0.20 g (0.43 mmol) **20b** werden in 12 mL HBr (62%) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus. Filtration, Hydrolyse

(10% NaOH) und ansäuern mit verd. HCl liefert **3** mit Ausb.: 0.07 g (0.24 mmol, 60%).

Schmp.: 300 - 301 °C (Lit. ¹: keine Daten)

C₁₆H₁₂N₂O₃ (280.29) Ber. C 68.57 H 4.32 N 9.99

Gef. C 68.64 H 4.41 N 10.06

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3388, 3251 (OH); 1617 (C=O); 1602, 1578, 1440, 1273, 826 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-D₆, 8mg/mL) (250 MHz) δ (ppm) = 6.81 (AA'BB'; 2H, aromat.), 6.90 (AA'BB'; 2H^B, aromat.), 6.93 (AA'BB'; 2H^A, aromat.), 7.56 (s; 1H^B, Imidazol), 7.73 (AA'BB'; 2H^A, aromat.), 7.76 (AA'BB'; 2H^B, aromat.), 7.80 (d; 1H^A, ³J = 2.2 Hz, Imidazol), 8.47 (AA'BB'; 2H^B, aromat.), 8.60 (AA'BB'; 2H^A, aromat.), 9.46 (s; 1H^A, austauschbar), 9.74 (s; 1H^B, austauschbar), 10.42 (s; 1H, austauschbar), 13.31 (s; 1H^A, austauschbar), 13.40 (s; 1H^B, austauschbar).

(CD₃OD, CF₃COOD; 9 mg/mL) δ (ppm) = 6.90 (AA'BB'; 2H, aromat.), 6.97 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.67 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.77 (s; 1H), 8.13 (AA'BB'; 2H, aromat.).

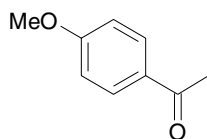
(DMSO-D₆, CF₃COOD 8mg/mL) δ (ppm) = 6.87 (AA'BB'; 2H, aromat.), 6.97 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.77 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.90 (s; 1H), 8.37 (AA'BB'; 2H, aromat.).

¹³C-NMR (CD₃OD; 18 mg/mL) δ (ppm) = 116.4 (2C, C-H), 116.8 (2C, C-H), 120.5 (1C, C-H), 122.7 (1C, qu., DEPT-135), 128.4 (2C, C-H), 128.6 (1C, qu., DEPT-135), 134.6 (2C, C-H), 140.9 (1C, qu., DEPT-135), 145.1 (1C, qu., DEPT-135), 159.4 (1C, qu., DEPT-135), 164.5 (1C, qu., DEPT-135), 180.8 (1C, qu., DEPT-135).

EI-MS m/z (%) = 280 (100) [M⁺], 252 (66) [(M - CO)⁺], 121 (69) [C₇H₅O₂⁺]

Das Tautomeren-Gleichgewicht ist durch die ¹H-NMR-Koaleszenz-Spektren nach Zugabe von CD₃COOD untersucht worden.

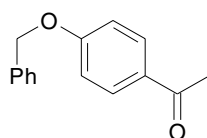
1-(4-Methoxyphenyl)ethanon (13a)



Dargestellt analog **13b**.

C₁₀H₉O₂ (150.18). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁰

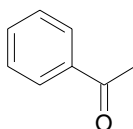
1-(4-Benzylloxyphenyl)ethanon (13b)



10.47 g (240.00 mmol) NaH (55% in Paraffin) wird portionsweise zu einer Lösung von 30.00 g (221.00 mmol) 4-Hydroxyacetophenon in 450 mL DMF unter N₂ gegeben und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Man gibt in 10 min 42.60 g (249.30 mmol) Benzylbromid zu und rührt weitere 3 h. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf eiskalte 0.5 N HCl Lösung gegossen, mit 3×300 mL Et₂O extrahiert, mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt wird aus EtOH umkristallisiert. Man erhält **13b** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 40.00 g (176.76 mmol, 80%).

C₁₅H₁₄O₂ (226.28). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁰

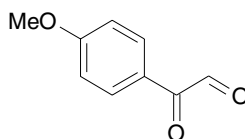
1-Phenylethanon (13c)



Dargestellt analog **13b**.²⁰

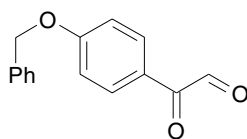
C₈H₈O (120.15). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁰

2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoacetaldehyd (14a)



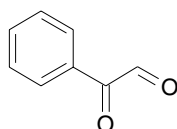
Dargestellt analog **14b**.

C₉H₈O₃ (164.16). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁰

2-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-oxoacetaldehyd (14b)

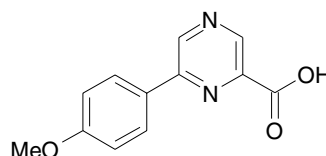
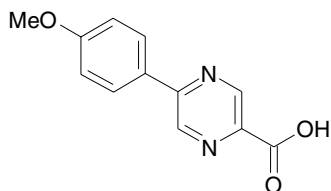
40.0 g (176.76 mmol) **13b** und 19.74 g (178.00 mmol) SeO_2 in 200 mL EtOH werden 30 h unter Rückfluss erhitzt. Die noch heiße Lösung wird durch Celite[®] filtriert, mit heißem EtOH gewaschen und das Filtrat mit heißem Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert. Man erhält **14b** als weiße Kristalle. Ausb.: 25.00 g (104.00 mmol, 59%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (240.26). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁰

2-Phenyl-2-oxoacetaldehyd (14c)

Dargestellt analog **14b**.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$ (134.14). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁰

5-(4-Methoxyphenyl)- und 6-(4-Methoxyphenyl)pyrazin-2-carbonsäure (15a; 16a)

Dargestellt analog **15b**; **16b**. Aus **14a** 11.60 g (70.60 mmol) und 1,2-Diaminopropionsäure 13.07 g (70.60 mmol). **16a**: 3.51 g (15.24 mmol, 22%), farblose Kristalle, **15a**: 3.69 g (16.02 mmol, 23%), hellgelbe Kristalle.

16a

Schmp.: 228 - 230 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 61.80 H 4.47 N 12.01

(230.23 · 1/6 H_2O) Gef. C 61.78 H 4.27 N 12.14

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 1692 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) $\delta(\text{ppm}) = 3.86$ (s; 3H, OCH_3), 7.13 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.22 (AA'BB'; 2H, arom.), 9.17 (d; $^5J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H,

Pyrazin), 9.33 (d; $^5J = 1.4$ Hz, 1H, Pyrazin), 13.57 (s; 1H, COOH)

EI-MS m/z (%) = 230 (100) [M^{+}], 186 (84) [($M - CO_2$) $^{+}$], 133 (19) [$C_8H_7ON^{+}$], 132 (17)

15a

Schmp.: 211 - 213 °C

$C_{12}H_{10}N_2O_3 \cdot 1/6H_2O$ Ber. C 61.80 H 4.47 N 12.01

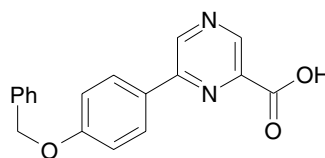
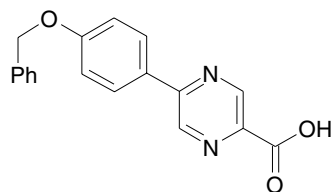
(230.23·1/6 H_2O) Gef. C 61.51 H 4.25 N 12.17

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 1732, 1611$ cm^{-1} (C=O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 3.85 (s; 3H, OCH_3), 7.13 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.20 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.05 (s; 1H, Pyrazin), 9.41 (s; 1H, Pyrazin), 13.70 (s; 1H, COOH)

EI-MS m/z (%) = 230 (97) [M^{+}], 186 (100) [($M - CO_2$) $^{+}$], 133 (26) [$C_8H_7ON^{+}$], 132 (55)

5-(4-benzyloxyphenyl)- und 6-(4-Benzyloxyphenyl)pyrazin-2-carbonsäure (15b; 16b)



Eine Lösung von 4.40 g (110.00 mmol) NaOH und 5.00 g (27.02 mmol) 2,3-Diaminopropionsäure (Aldrich) in 350 mL MeOH wird unter Rühren bei Raumtemp. mit 6.48 g (26.90 mmol) **14b** versetzt. Nach 2 h Rühren wird 4 h trockne Luft durchgesaugt und über Nacht stehengelassen. Man dampft ein, digeriert das Natriumsalz mit 70 mL Wasser, filtriert und wäscht mit 40 mL Wasser. Beim Ansäuern mit konz. HCl werden 2.90 g Rohprodukt erhalten. Umkristallisation aus 60 mL 95% EtOH ergibt 1.65 g (5.40 mmol, 20%) **16b** (dunkelrotes Pulver). Der Filtrerrückstand wird in 280 mL heißem Wasser gelöst und die Lösung mit konz. HCl angesäuert: 3.6 g. Umkristallisation aus 80 mL 95% EtOH ergibt 2.47 g (8.07 mmol, 30%) **15b** (braunes Pulver).

16b

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (306.32)

Schmp.: 95 - 97 °C

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 1694 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) $\delta(\text{ppm}) = 5.17$ (s; 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.14 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.32 - 7.48 (m; 5H, aromat.), 8.09 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.12 (d; $^5J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, Pyrazin), 9.26 (d; $^5J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, Pyrazin), 13.04 (s; 1H, COOH)

EI-MS m/z (%) = 306 (36) [M^+], 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (4) [C_6H_5^+], 65 (12)

15b

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (306.32)

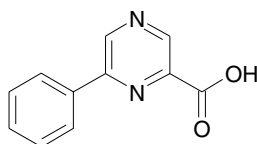
Schmp.: 133 -135 °C

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 1686 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) $\delta(\text{ppm}) = 5.18$ (s; 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.12 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.31 - 7.50 (m; 5H, aromat.), 8.10 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.90 (s; 1H, Pyrazin), 9.03 (s; 1H, Pyrazin), 13.06 (s; 1H, COOH)

EI-MS m/z (%) = 306 (4) [M^+], 91 (100) [C_7H_7^+]

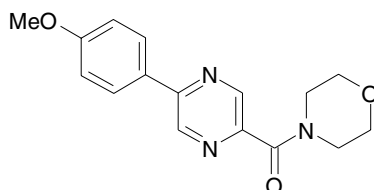
6-Phenylpyrazin-2-carbonsäure (16c)



Dargestellt analog **16b** aus **14c**.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (200.20). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁷

[5-(4-Methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]morpholin-4-yl-methanon (17a)



Dargestellt analog **23**. **15a** (3.69 g, 16.00 mmol). Man erhält **17a** als farblose Kristalle. Ausb.: 3.88 g (12.96 mmol; 81%).

Schmp.: 105 - 106 °C

C₁₆H₁₇N₃O₃ (299.33) Ber. C 64.20 H 5.72 N 14.04

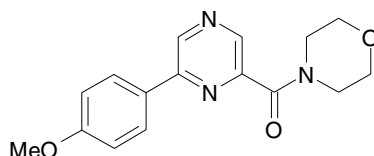
Gef. C 64.15 H 5.98 N 14.19

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 2844 (CH); 1636, 1609 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3.76 (s; 4H, 2×CH₂), 3.78 - 3.86 (m; 4H, 2×CH₂), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 7.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.98 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.82 (d; ⁴J = 0.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.03 (d; ⁴J = 0.5 Hz, 1H, Pyrazin)

EI-MS m/z (%) = 299 (43) [M⁺], 186 (70) [C₁₁H₁₀N₂O⁺], 158 (16), 86 (100) [C₄H₈NO⁺]

[6-(4-Methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]morpholin-4-yl-methanon (18a)



Dargestellt analog **23**. **16a** (2.43 g, 10.60 mmol). Man erhält **18a** als farblose Kristalle. Ausb.: 2.93 g (9.78 mmol; 92%).

Schmp.: 154 - 156 °C

C₁₆H₁₇N₃O₃ (299.33) Ber. C 64.20 H 5.72 N 14.04

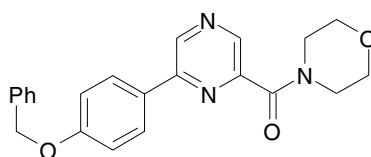
Gef. C 64.11 H 5.81 N 14.17

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 2860 (CH); 1636, 1605 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3.68 - 3.74 (m; 2H, CH₂), 3.76 - 3.80 (m; 2H, CH₂), 3.84 (s; 4H, 2×CH₂), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 7.05 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.03 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.90 (d; ⁵J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 8.99 (d; ⁵J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)

EI-MS m/z (%) = 299 (65) [M⁺], 186 (66) [C₁₁H₁₀N₂O⁺], 158 (53), 86 (100) [C₄H₈NO⁺]

[6-(4-Benzoyloxyphenyl)pyrazin-2-yl]morpholin-4-yl-methanon (18b)



Dargestellt analog **23**. **16b** (1.00 g, 3.26 mmol). Man erhält **18b** als weißes Pulver.
Ausb.: 0.37 g (0.98 mmol, 30%).

Schmp.: 116 - 117 °C

C₂₂H₂₁N₃O₃ (375.43) Ber. C 70.38 H 5.64 N 11.19

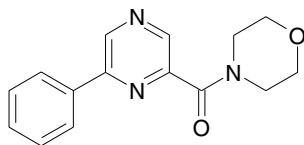
Gef. C 70.65 H 5.84 N 11.40

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3042, 3002, 2971, 2898 (CH); 1657, 1609 (C=O); 1514, 1445, 1418 (C=C); 1248, 1178 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 3.32 - 3.69 (m; 8H), 5.19 (s; 2H, CH₂-O), 7.17 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.19 - 7.45 (m; 5H, arom.), 8.10 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.70 (s; 1H, Pyrazin), 9.27 (s; 1H, Pyrazin)

EI-MS m/z (%) = 375 (11) [M⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (7), 40 (21)

Morpholin-4-yl-(6-phenylpyrazin-2-yl)methanon (**18c**)



Dargestellt analog **23**. **16c** (1.00 g; 5.00 mmol). Man erhält **18c** als braune Kristalle.
Ausb.: 1.05 g (3.90 mmol, 78%).

Schmp.: 98.4 - 100 °C

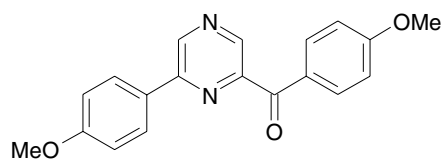
C₁₅H₁₅N₃O₂ (269.31) Ber. C 66.90 H 5.61 N 15.60

Gef. C 66.61 H 5.91 N 15.62

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1638 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) (250 MHz) δ (ppm) = 3.77 (s, br.; 4H, 2×CH₂), 3.87 (m, 4H, 2×CH₂), 7.51 - 7.56 (m; 3H, arom.), 8.02 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.90 (d; ⁴J = 0.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.10 (d; ⁴J = 0.5 Hz, 1H, Pyrazin)

EI-MS m/z (%) = 269 (28) [M⁺], 183 (6), 156 (37), 128 (31), 86 (100) [C₄H₈NO⁺], 77 (16) [C₆H₅⁺]

(4-Methoxyphenyl)-[6-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (19a)

Eine Lösung von 1-Brom-4-methoxybenzol (0.66 mL, 5.25 mmol) in 90 mL THF wird auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit *t*-BuLi (10.50 mmol, 1.5 M in Pentan) versetzt. Nach 15 min wird eine Lösung von **18a** (1.57 g, 5.25 mmol) in 30 mL THF, vorgekühlt auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, zugegeben und anschließend 1.5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 100 mL 2% Na_2CO_3 gegossen und mit 150 mL CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , EE) gereinigt und umkristallisiert (Et_2O , Petrol ether, 1:1). Man erhält **19a** als weisse Kristalle. Ausb.: 1.26 g (3.90 mmol, 75%).

Schmp.: $120.5 - 121.5\text{ }^{\circ}\text{C}$

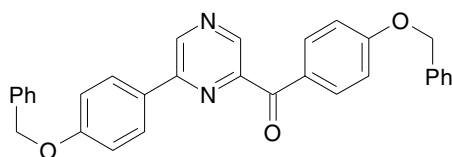
$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (320.35) Ber. C 71.24 H 5.03 N 8.74

Gef. C 71.07 H 5.09 N 8.81

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 2837$ (CH); 1649 (C=O); 1604 cm^{-1} (C-O)

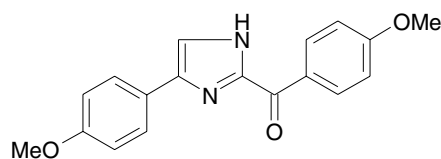
^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) = 3.89 (s; 3H), 3.92 (s; 3H), 7.01 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.04 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.04 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.23 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.04 (s; 1H, Pyrazin), 9.15 (s; 1H, Pyrazin).

EI-MS m/z (%) = 306 (55) [M^{+}], 278 (16), 263 (7), 121 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2^{+}$], 93 (22), 65 (12)

(4-Benzyloxyphenyl)-[6-(4-benzyloxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (19b)

Dargestellt analog **19a**. **16b** (1.30 g, 4.24 mmol), 1-Brom-4-benzyloxybenzol (1.12 g, 4.24 mmol). Das Produkt kann nicht sauber isoliert werden. Es wurde für weitere Reaktion verwendet. Ausb.: 1.02 g (2.17 mmol, 51%). $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (472.55)

(4-Methoxyphenyl)-[4-(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]methanon (20a)



Dargestellt analog **20b** aus **14a**.

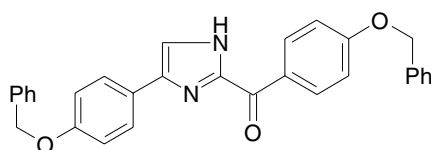
C₁₈H₁₆N₂O₃ (308.34)

Die ¹H-NMR-Daten, gegeben durch *Kong et al.*¹⁷⁷ werden wie folgt ergänzt:

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ(ppm) = 3.79 (s; 3H^A), 3.81 (s; 3H^B), 3.88 (s; 3H^B), 3.89 (s; 3H^A), 6.99 (AA'BB'; 2H^A, arom.), 7.02 (AA'BB'; 2H^B, arom.), 7.10 (AA'BB'; 2H^B, arom.), 7.14 (AA'BB'; 2H^A, arom.), 7.65 (d; ⁴J = 1.6 Hz, 1H^B, Imidazol), 7.85 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.91 (d; ³J = 2.4 Hz, 1H^A, Imidazol), 8.55 (AA'BB'; 2H^B, arom.), 8.69 (AA'BB'; 2H^A, arom.), 13.42 (s; 1H^A, NH, austauschbar), 13.55 (s; 1H^B, NH, austauschbar)

(DMSO-D₆, CF₃COOD) δ(ppm) = 3.81 (s; 3H), 3.90 (s; 3H), 7.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.17 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.86 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.52 (AA'BB'; 2H, arom.).

(4-Benzoyloxyphenyl)-[4-(4-benzoyloxyphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]methanon (20b)



Variante 1: Zur einer Lösung von 5.40 g (22.47 mmol) **14b** in 100 mL Eisessig wird 19.44 g (252.00 mmol) NH₄OAc portionsweise zugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Am Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) werden die ausgefallene gelbe Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb.: 4.67 g (10.14 mmol, 90%).

Variante 2: Eine Lösung von 5.40 g (22.40 mmol) **14b** in 150 mL MeOH wird bis zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung wird eine Lösung von 14.60 g Cu(II)Ac in 150 mL konz. NH₃ gegeben. Nach wenigen Minuten erfolgt Farbumschlag und Cu-Salz-Abscheidung. Nach 1 h wird abgekühlt, abgesaugt und mit heißem MeOH

gewaschen. Das rotviolette Cu-Salz wird in 80% MeOH mit H₂S zerlegt. Der CuS-Niederschlag wird mit heißem MeOH mehrmals gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der braungelbe Rückstand aus MeOH/Dioxan (2:1) umkristallisiert. Man erhält **20b** als braunes Pulver. Ausb.: 3.20 g (6.94 mmol, 31%).

Schmp.: 174 - 177 °C

C₃₀H₂₄N₂O₃ (460.54) Ber. C 78.24 H 5.25 N 6.08

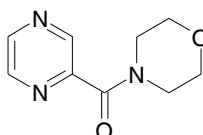
Gef. C 78.42 H 5.33 N 6.11

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3422 (NH); 3147, 2089 cm⁻¹ (CH)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 5.13 (s; 2H, CH₂-O), 5.24 (s; 2H, CH₂-O), 7.06 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.20 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.29 - 7.50 (m; 10H, arom.), 7.83 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.90 (s; 1H, arom.), 8.66 (AA'BB'; 2H, arom.), 13.11 (s; 1H, NH)

EI-MS m/z (%) = 460 (14) [M⁺], 369 (8) [(M - C₇H₇)⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺]

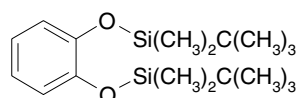
Morpholin-4-yl-pyrazin-2-yl-methanon (**23**)



5.00 g (40.00 mmol) Pyrazin-2-carbonsäure werden in 150 mL Thionylchlorid gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird Thionylchlorid abgezogen, das so erhaltene Pyrazin-2-carbonylchlorid in 150 mL CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nachdem wird Morpholin 0.45 mL (120.00 mmol) in 50 mL CH₂Cl₂ zugetropft und 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 100 mL 2% Na₂CO₃, dann mit 100 mL Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält **23** als farbloses Öl. Ausb.: 6.40 g (33.10 mmol, 83%).

C₉H₁₁N₃O₂ (193.21). Analytische Daten entsprechen der Lit.²⁸

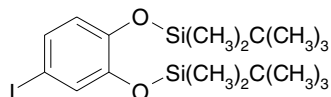
1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)benzol (**24**)



Dargestellt analog **25b**. Catechol (10.00 g, 90.80 mmol). Man erhält das Produkt als farbloses Öl. Ausb.: 21.36 g (63.00 mmol, 69%).

$C_{18}H_{34}O_2Si_2$ (338.64). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁸¹

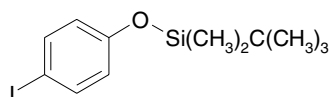
1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-4-iodbenzol (**25a**)



5.00 g (22.60 mmol) CF_3COOAg werden zu einer Lösung von 7.65 g (22.6 mmol) **24** in 80 mL abs. $CHCl_3$ gegeben. Man gibt tropfensweise 5.73 g (22.6 mmol) I_2 in 80 mL abs. $CHCl_3$ zu und lässt rühren (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird mit 30 mL 5% $Na_2S_2O_3$ und 3×50 mL Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , PE/CH_2Cl_2 , 10:1) gereinigt. Man erhält **25a** als farbloses Öl. Ausb.: 8.51 g (18.32 mmol, 81%).

$C_{18}H_{33}IO_2Si_2$ (464.53). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁸¹

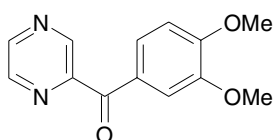
tert-Butyldimethylsilyloxy-4-iodbenzol (**25b**)



10.00 g (45.00 mmol) 4-Iodphenol werden unter N_2 in 100 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 18.2 mL Pyridin, 5.44 g (54.00 mmol) Et_3N , 0.50 g (4.50 mmol) DMAP (Dimethoxyaminopyridin) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt portionsweise unter N_2 8.14 g (54.00 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zu und lässt 2 h rühren. Zur Aufarbeitung wird mit 3×100 mL 1M H_3PO_4 , mit 2×100 mL 2% Na_2CO_3 gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält **25b** als farbloses Öl. Ausb.: 13.40 g (40.00 mmol, 89%).

$C_{12}H_{19}IOSi$ (334.27). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁸¹

(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrazin-2-yl-methanon (**26**)

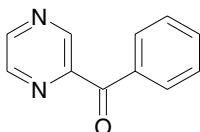


Dargestellt analog **28. 23** (0.60 g, 3.10 mmol), 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (0.74 g, 3.41 mmol). Man erhält **26** als weißes Pulver. Ausb.: 0.34 g (1.39 mmol, 45%).

Schmp.: 123 - 124 °C

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244.25)	Ber. C 63.93 H 4.95 N 11.47
	Gef. C 64.12 H 5.21 N 11.83
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3060, 3002, 2957, 2938 (CH); 1640, 1593 (C=O); 1518, 1476, 1468, 1445 (C=C); 1283, 1234 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	δ (ppm) = 3.81 (s; 3H, OCH ₃), 3.87 (s; 3H, OCH ₃), 7.10 (d; J = 8.4 Hz, 1H, aromat.), 7.58 - 7.65 (m; 2H, aromat.), 8.78 (dd; 3J = 2.5 Hz, 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 8.80 (d; 3J = 2.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.08 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%) = 244 (35) [M^{+}], 213 (5) [(M - $\cdot OCH_3$) ⁺], 165 (100) [$C_9H_9O_3^{+}$], 137 (20), 79 (14), 51 (5)

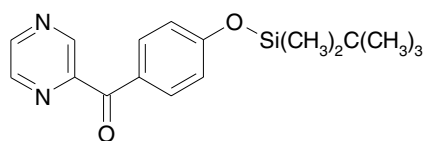
Phenylpyrazin-2-yl-methanon (**27**)



Dargestellt analog **28. 23** (0.60 g, 3.10 mmol), Benzoylbromid (0.54 g, 3.41 mmol). Man erhält **27** als weißes Pulver. Ausb.: 0.37 g (2.00 mmol, 64%).

Schmp.: 60 - 62 °C

$C_{11}H_8N_2O$ (184.19)	Ber. C 71.73 H 4.38 N 15.21
	Gef. C 71.92 H 4.64 N 15.37
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 2927 (CH); 1663, 1593 (C=O); 1518, 1452, 1402 cm^{-1} (C=C)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	δ (ppm) = 7.52 - 7.63 (m; 2H, aromat.), 7.67 - 7.73 (m; 1H, aromat.), 7.88 - 8.08 (m; 2H, aromat.), 8.79 (dd; 3J = 2.5 Hz, 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 8.91 (d; 3J = 2.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.16 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%) = 184 (32) [M^{+}], 156 (28) [(M - CO) ⁺], 105 (100) [(M - $\cdot C_6H_5CO$) ⁺], 77 (83) [$C_6H_5^{+}$], 51 (15)

[4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)phenyl]pyrazin-2-yl-methanon (28)

1.14 g (3.41 mmol) **25b** wird in 35 mL THF gelöst und auf -100 °C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 0.44 g (4.58 mL, 6.80 mmol) *t*-BuLi und lässt die Reaktionsmischung 15 min rühren. Nachdem gibt man 0.60 g (3.10 mmol) **23** in 7 mL THF zu und lässt weitere 2 h rühren. Zur Aufarbeitung wird auf 100 mL Wasser gegossen, mit 50 mL Et₂O und 50 mL CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel werden abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂/EE 10:1) gereinigt. Man erhält **28** als farbloses Öl. Ausb.: 0.66 g (2.09 mmol, 67%).

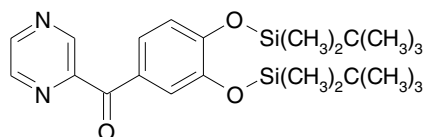
C₁₇H₂₂N₂O₂Si (314.45) Ber. C 64.93 H 7.05 N 8.91

Gef. C 65.27 H 7.41 N 9.26

IR (film) $\tilde{\nu}$ = 3056, 2932, 2886, 2859 (CH); 1661, 1597 (C=O); 1508, 1472, 1418 (C=C); 1258, 1150 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 0.25 (s; 6H), 0.95 (s; 9H, *t*-But), 7.00 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.97 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.77 (dd; ³J = 2.5 Hz, ⁵J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 8.88 (d; ³J = 2.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.09 (d; ⁵J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)

EI-MS m/z (%) = 314 (29) [M⁺], 257 (100) [(M - [•]C₄H₉)⁺], 107 (34) [C₄H₃N₂CO⁺], 79 (46) [C₄H₃N₂⁺]

[3,4-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)phenyl]pyrazin-2-yl-methanon (29)

Dargestellt analog **28**. **23** (0.75 g, 3.87 mmol), **25a** (1.97 g, 4.76 mmol). Man erhält **29** als farbloses Öl. Ausb.: 1.03 g (2.32 mmol, 60%).

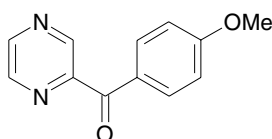
C₂₃H₃₆N₂O₃Si₂ Ber. C 62.12 H 8.16 N 6.30

(444.71) Gef. C 62.41 H 8.37 N 6.56

IR (film) $\tilde{\nu}$ = 3054, 2957, 2930, 2886, 2859 (CH); 1659 (C=O); 1512, 1472, 1422 (C=C); 1256, 1227 cm⁻¹ (C-O)

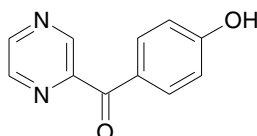
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 0.13 - 0.23$ (m; 12H), 0.82 - 0.99 (m; 18H), 7.00 - 7.03 (m; 1H, aromat.), 7.57 - 7.61 (m; 2H, aromat.), 8.76 (dd; $^3J = 2.5$ Hz, $^5J = 1.4$ Hz, 1H, Pyrazin), 8.89 (d; $^3J = 2.5$ Hz, 1H, Pyrazin), 9.10 (d; $^5J = 1.4$ Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%) = 444 (1) [M^{+}], 387 (43) [$(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+$], 330 (23) [$(387 - \text{C}_4\text{H}_9)^+$], 73 (100) [SiC_3H_9^+]

(4-Methoxyphenyl)pyrazin-2-yl-methanon (**30**)



Dargestellt analog **28**. **23** (1.00 g; 5.15 mmol), 1-Brom-4-methoxybenzol (0.65 mL; 5.20 mmol). Man erhält **30** als hellgelben Kristalle. Ausb.: 0.57 g (2.70 mmol, 51%). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (214.23). Analytische Daten entsprechen der Lit. ^{179,180}

(4-Hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl-methanon (**31**)



Zu einer Lösung von 0.46 g (1.46 mmol) **28** in 50 mL Et_2O gibt man 0.50 g (1.6 mmol) TBAF in 20 mL THF und lässt 1.5 h rühren. Zur Aufarbeitung wird auf 100 mL Wasser gegossen und mit konz. HCl bis pH 3-4 versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 100 mL EE, trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) gereinigt. Man erhält **31** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.27 g (1.37 mmol, 94%).

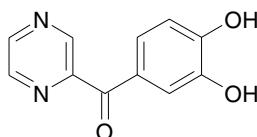
Schmp.: 174 - 175 °C

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (200.19)	Ber. C 66.00 H 4.03 N 13.99 Gef. C 66.22 H 4.17 N 14.09
IR (KBr)	$\tilde{\nu} = 3390$ (OH); 3027 (CH); 1643, 1605 (C=O); 1510, 1478, 1443 cm^{-1} (C=C)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 6.89$ (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.92 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.78 (dd; $^3J = 2.5$ Hz, $^5J = 1.4$ Hz, 1H, Pyrazin), 8.86 (d; $^3J = 2.5$ Hz, 1H, Pyrazin), 9.05 (d; $^5J = 1.5$ Hz, 1H,

Pyrazin), 10.59 (s; 1H, OH)

EI-MS m/z (%) = 200 (25) [M^{+}], 121 (100) [$(M - \cdot C_4H_3N_2)^+$], 93 (28), 65 (32), 43 (24), 28 (27)

(3,4-Dihydroxyphenyl)pyrazin-2-yl-methanon (32)



Dargestellt analog **31**. **29** (0.75 g, 1.68 mmol). Man erhält **32** als intensives gelbes Pulver. Ausb.: 0.30 g (1.40 mmol, 83%).

Schmp.: 223 - 224 °C

$C_{11}H_8N_2O_3$ (216.19) Ber. C 61.11 H 3.73 N 12.96

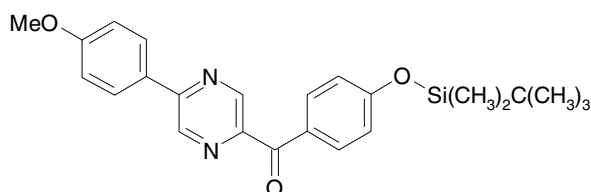
Gef. C 61.40 H 3.97 N 13.20

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3390 (NH); 2975 (CH); 1636, 1595 (C=O); 1524, 1449, 1400 cm^{-1} (C=C)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 6.83 - 6.86 (m; 1H, aromat.), 7.36 - 7.45 (m; 2H, aromat.), 8.77 (dd; 3J = 2.5 Hz, 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 8.86 (d; 3J = 2.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.01 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 9.47 (s; 1H, OH), 10.00 (s; 1H, OH)

EI-MS m/z (%) = 216 (34) [M^{+}], 188 (7), 137 (100) [$(M - \cdot C_4H_3N_2)^+$], 109 (29), 81 (21), 53 (11)

[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl]-[5-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (33)



Dargestellt analog **28**. **17a** (0.60 g, 2.00 mmol), **25b** (0.77 g, 2.30 mmol). Man erhält **33** als farblose Kristalle. Ausb.: 0.33 g (0.78 mmol, 39%).

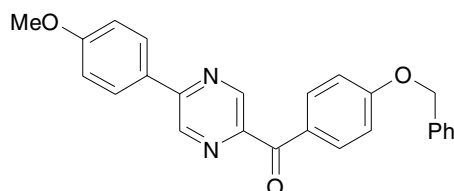
Schmp.: 132 - 133 °C

$C_{24}H_{28}N_2O_3Si$ (420.58) Ber. C 68.54 H 6.71 N 6.66

Gef. C 68.71 H 6.86 N 6.91

IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3066, 3004, 2930, 2898 (CH); 1647, 1607 (C=O); 1508, 1474, 1443 (C=C); 1252, 1190, 1157 cm^{-1} (C-O)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm})$ = 0.16 (s; 6H), 0.97 (s; 9H, <i>t</i> -But), 3.79 (s; 3H, OCH ₃), 7.02 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.24 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.05 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.24 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.12 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 9.32 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%) = 420 (51) [M^{+}], 363 (97) [($\text{M} - \cdot\text{C}_4\text{H}_9$) $^{+}$], 235 (8) [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OSiCO}^{+}$], 213 (86), 185 (45), 158 (100)

(4-Benzyloxyphenyl)-[5-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (34)

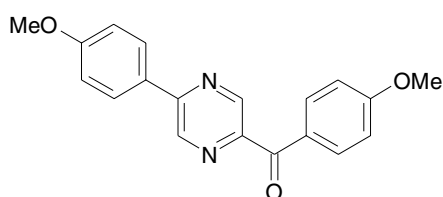


Dargestellt analog **28**. **17a** (0.60 g, 2.00 mmol), 1-Benzyloxy-4-iodbenzol (0.72 g, 2.3 mmol). Man erhält **34** als weißes Pulver. Ausb.: 0.15 g (0.37 mmol, 19%).

Schmp.: 144 - 146 °C

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (396.44)	Ber. C 75.74 H 5.08 N 7.07
	Gef. C 76.02 H 5.43 N 7.38
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3066, 2838 (CH); 1657 (C=O); 1520, 1468, 1439 (C=C); 1256, 1173, 1113 cm^{-1} (C-O)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm})$ = 3.84 (s; 3H, OCH ₃), 5.23 (s; 2H, CH ₂ -O), 7.11 - 7.18 (m; 5H, aromat.), 7.33 - 7.48 (m; 4H, aromat.), 8.07 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.23 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.10 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 9.31 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%) = 396 (14) [M^{+}], 305 (4) [($\text{M} - \cdot\text{C}_7\text{H}_7$) $^{+}$], 91 (100) [C_7H_7^{+}]

(4-Methoxyphenyl)-[5-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (35)

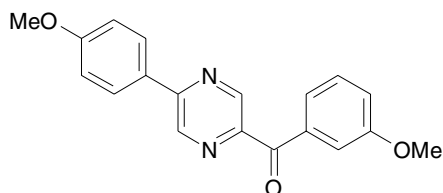


Dargestellt analog **28. 17a** (0.50 g; 1.67 mmol), 1-Brom-4-methoxybenzol (0.21 mL, 1.70 mmol). Man erhält **35** als hellgelben Kristalle. Ausb.: 0.31 g (0.98 mmol, 58%).

Schmp.: 180.3 - 182.2 °C

$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (320.34)	Ber.	C 71.24 H 5.03 N 8.74
	Gef.	C 70.41 H 5.07 N 8.79
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$	= 2843 (CH); 1634, 1605 cm^{-1} (C=O)
1H -NMR ($CDCl_3$) (250 MHz)	δ (ppm)	= 3.87 (s; 3H, OCH_3), 3.91 (s; 3H, OCH_3), 7.00 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.07 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.10 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.18 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.04 (d; 5J = 1.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.23 (d; 5J = 1.5 Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%)	= 320 (71) [M^{+}], 135 (100) [$C_8H_7O_2^{+}$], 77 (14) [$C_6H_5^{+}$]

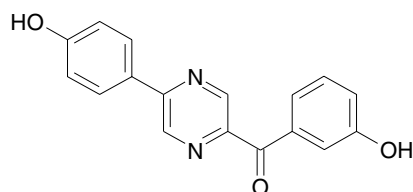
(3-Methoxyphenyl)-[5-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (**36**)



Dargestellt analog **28. 17a** (0.50 g; 1.67 mmol), 1-Brom-3-methoxybenzol (0.21 mL, 1.70 mmol). Man erhält **36** als hellgelben Kristalle. Ausb.: 0.37 g (1.16 mmol, 69%).

Schmp.: 117.2 - 118.3 °C

$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (320.34)	Ber.	C 71.24 H 5.03 N 8.74
	Gef.	C 71.24 H 5.11 N 8.84
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$	= 1656, 1605 cm^{-1} (C=O)
1H -NMR ($CDCl_3$) (250 MHz)	δ (ppm)	= 3.89 (s; 3H, OCH_3), 3.90 (s; 3H, OCH_3), 7.07 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.16 - 7.70 (m; 4H, aromat), 8.11 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.05 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin), 9.25 (d; 5J = 1.4 Hz, 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%)	= 320 (100) [M^{+}], 305 (19) [$(M - \cdot CH_3)^{+}$], 291 (36), 135 (90) [$C_8H_7O_2^{+}$], 107 (33), 92 (24), 77 (35) [$C_6H_5^{+}$]

(3-Hydroxyphenyl)-[5-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (37)

Eine Gemischt von 0.22 g (0.69 mmol) **36**, Essig säure (10 mL, 174.68 mmol) und HI (57%, 10 mL, 132.98 mmol) wird 12 h zum Rückfluss erhitzt. Am Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Helfte des Lösungsmittels abdestilliert; die Mischung wird auf RT abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wird in ammoniakalischer Lösung gelöst (30 mL; 1N), die Lösung mit verd. HCl neutralisiert und das Produkt abgesaugt. Nachher wird das Produkt in MeOH gelöst, eine katalytische Menge von Pd/C (10%) zugegeben und die Mischung 1 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wird über Celite[®] filtriert, Lösungsmittel abdestilliert. Umkristallisation aus EE/Et₂O lieferte uns **37** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.04 g (0.13 mmol, 43%).

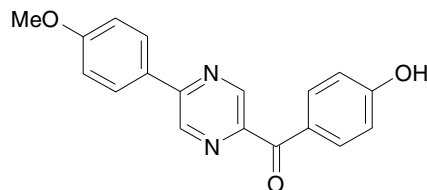
Schmp.: 271 - 272 °C

C₁₇H₁₂N₂O₃ (292.29) Ber. C 69.86 H 4.14 N 9.58

Gef. C 69.40 H 4.20 N 9.53

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3369, 3310 (OH); 1644, 1609 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 6.96 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.07 - 7.47 (m; 4H, aromat), 8.15 (AA'BB'; 2H, aromat.), 9.11 (d; ⁵J = 1.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.29 (d; ⁵J = 1.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.83 (s; 1H, OH, austauschbar), 10.16 (s; 1H, OH, austauschbar)

(4-Hydroxyphenyl)-[5-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (38)

Variante 1: Zu einer Lösung von 0.23 g (0.54 mmol) **33** in 30 mL THF gibt man 0.38 g (1.20 mmol) TBAF in 10 mL THF und lässt die Reaktionsmischung 1.5 h rühren (Raumtemp.). Zur Aufarbeitung wird auf 50 mL Wasser gegossen und mit konz. HCl bis pH 3-4 versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 50 mL EE, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt

wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂/EE 10:1) gereinigt. Man erhält **38** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.12 g (0.39 mmol, 72%).

Variante 2: 0.09 g (0.23 mmol) **34**, 0.25 g (4.02 mmol) H₄N⁺HCOO⁻ in 50 mL THF werden mit 0.5 g Pd/C (10%) versetzt und auf 60 °C erhitzt. Man gibt portionsweise 40 mL MeOH zu und lässt bis Ende der Reaktion rühren (DC-Kontrolle). Die Mischung wird durch Celite[®] filtriert und mit warmem MeOH (50 mL) gewaschen. Man gibt 50 mL Wasser zu, extrahiert mit CH₂Cl₂, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Das Produkt wird aus Et₂O umkristallisiert. Man erhält **38** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.04 g (0.13 mmol, 57%).

Schmp.: 174 - 176 °C

C₁₈H₁₄N₂O₃ (306.32) Ber. C 70.58 H 4.61 N 9.15

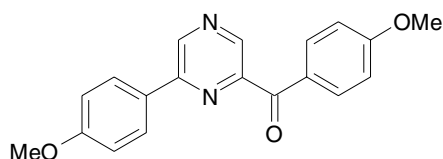
Gef. C 70.64 H 4.69 N 9.21

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3260 (OH); 2975 (CH); 1643 (C=O); 1317 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 3.85 (s; 3H, OCH₃), 6.90 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.13 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.98 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.23 (AA'BB'; 2H, arom.), 9.07 (d; ⁵J = 1.5 Hz, 1H, Pyrazin), 9.32 (d; ⁵J = 1.5 Hz, 1H, Pyrazin), 10.54 (s; 1H, OH)

EI-MS m/z (%) = 306 (55) [M⁺], 278 (16), 263 (7), 121 (100) [C₇H₅O₂⁺], 93 (22), 65 (12)

(4-Methoxyphenyl)-[6-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (**39**)



Dargestellt analog **28**. **18a** (0.44 g; 1.47 mmol), 1-Bromo-4-methoxybenzol (0.18 mL, 1.47 mmol). Man erhält **39** als hellgelbe Kristalle. Ausb.: 0.21 g (0.62 mmol, 45%).

Schmp.: 180.5 - 180.5 °C

C₁₉H₁₆N₂O₃ (320.34) Ber. C 71.24 H 5.03 N 8.74

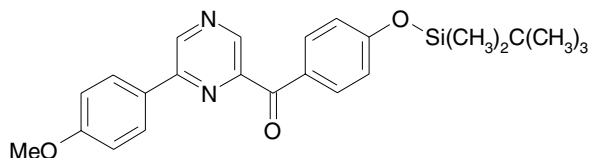
Gef. C 71.07 H 5.09 N 8.81

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 2837 (CH); 1649 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3.89 (s; 3H), 3.92 (s; 3H), 7.01 (AA'BB'; 2H,

(250 MHz) arom., 7.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.23 (AA'BB'; 2H, arom.), 9.04 (s; 1H, Pyrazin), 9.15 (s; 1H, Pyrazin)

[4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)phenyl]-[6-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (40)



Dargestellt analog **28**. **18a** (0.60 g, 2.00 mmol), **25b** (0.77 g, 2.30 mmol). Man erhält **40** als hellgelbe Kristalle. Ausb.: 0.03 g (0.07 mmol, 4%).

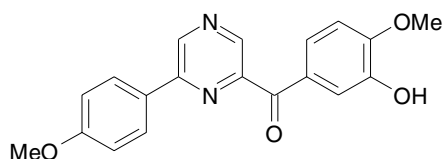
Schmp.: 143 - 145 °C

C₂₄H₂₈N₂O₃Si (420.58)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3053, 3002, 2915 (CH); 1641 (C=O); 1197, 1150 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 0.22 (s; 6H), 0.96 (s; 9H, *t*-But), 3.83 (s; 3H, OCH₃), 7.02 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.10 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.66 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.14 (AA'BB'; 2H, arom.), 9.18 (s; 1H, Pyrazin), 9.32 (s; 1H, Pyrazin)

(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-[6-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]methanon (41)



Dargestellt analog **28**, **31**. **18a** (0.60 g; 2.00 mmol), 3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-4-methoxyiodbenzol (0.73 g; 2.00 mmol). Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, Et₂O) gereinigt und aus EtOH umkristallisiert. Man erhält **41** als gelben Kristalle. Ausb.: 0.14 g (0.42 mmol, 21%).

Schmp.: 164.3 - 173.7 °C

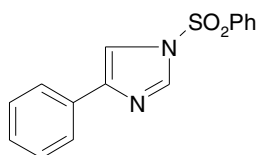
C₁₉H₁₆N₂O₄ (336.34) Ber. C 67.85 H 4.79 N 8.33

Gef. C 65.20 H 4.70 N 7.83

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3398 (OH); 1640 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 3.88$ (s; 3H), 4.01 (s; 3H), 5.72 (s; 1H, OH, austauschbar), 6.94 - 6.98 (m; 1H, arom.), 7.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.43 - 7.47 (m; 1H, arom.), 7.80 - 7.84 (m; 1H, arom.), 8.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 9.02 (s, br.; 1H, Pyrazin), 9.14 (s, br.; 1H, Pyrazin)
EI-MS	m/z (%) = 336 (63) [M^+], 308 (6), 151 (100) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3^+$], 123 (9), 108 (5), 77 (3) [C_6H_5^+]

1-Phenylsulfonyl-4-phenyl-1*H*-imidazol (**44a**)



10.0 g (69.4 mmol) 4-Phenylimidazol (Aldrich) werden in 300 mL THF gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 2.63 g (70.00 mmol) NaH (60% in Paraffin) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C tropft man langsam bei Raumtemperatur 8 mL (70.00 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid zu und rührt anschließend erneut 1 h. Danach werden vorsichtig 5 mL Wasser zugefügt. Die Mischung wird auf 500 mL 2% Na_2CO_3 -Lösung gegossen und mit 3×100 mL CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 engt man die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Das erhaltene Produkt wird aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ umkristallisiert. Man erhält **44a** als farblosen Kristalle. Ausb.: 18.70 g (65.70 mmol, 95%).

Schmp.: 126 °C

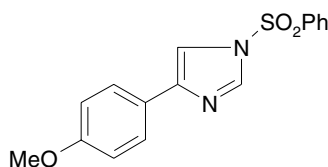
$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (284.33) Ber. C 63.36 H 4.25 N 9.85 S 11.28

Gef. C 63.29 H 4.26 N 9.98 S 11.27

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 3122$ (CH); 1609 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
(250 MHz) $\delta(\text{ppm}) = 7.27 - 7.42$ (m; 3H, arom.), 7.54 (d; $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-5 Imidazol), 7.55 - 7.77 (m; 5H, arom.), 7.96 - 8.01 (m; 2H, arom.), 8.07 (d; $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-2 Imidazol)

EI-MS m/z (%) = 284 (100) [M^+], 143 (87) [($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$) $^+$], 116 (25), 89 (64), 77 (75) [C_6H_5^+]

1-Phenylsulfonyl-4-(4-metoxyphenyl)-1H-imidazol (44b)

Dargestellt analog **44a**. 4-(4-Metoxyphenyl)imidazol (3.00 g, 17.2 mmol). Man erhält **44b** als farblose Kristalle. Ausb.: 3.48 g (11.00 mmol, 64%).

Schmp.: 129.4 - 130.6 °C

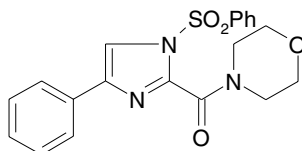
C₁₆H₁₄N₂O₃S (314.36) Ber. C 61.13 H 4.49 N 8.91 S 10.20

Gef. C 60.71 H 4.53 N 8.96 S 10.13

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3124 (CH); 1617 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3.82 (s; 3H), 6.92 (AA'BB', 2H, aromat.), 7.44 (d; ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-5 Imidazol), 7.54 - 7.72 (m; 5H, aromat.), 7.96 - 8.00 (m; 2H, aromat.), 8.04 (d; ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-2 Imidazol)

EI-MS m/z (%) = 314 (15) [M⁺], 173 (100) [(M - C₆H₅SO₂)⁺], 146 (11), 119 (38), 77 (15) [C₆H₅⁺]

(1-Phenylsulfonyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (47)

2.50 g (8.77 mmol) **44a** wird in 45 mL THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 0.57 g (5.9 mL, 8.80 mmol) *t*-BuLi (1.6 M in Hexan) und lässt die Reaktionsmischung 15 min rühren. Nachdem gibt man 1.07 mL (9.21 mmol) 4-Morpholincarbonylchlorid (Aldrich) in 8 mL THF zu und lässt weitere 2 h rühren. Zur Aufarbeitung wird auf 100 mL 2% Na₂CO₃-Lösung gegossen, mit 3×50 mL EE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel werden abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, EE/CH₂Cl₂1:2) gereinigt und aus Et₂O umkristallisiert. Man erhält **47** als farblose Kristalle. Ausb.: 0.98 g (2.46 mmol, 28%).

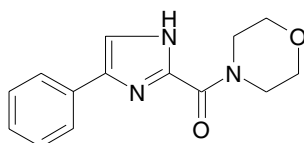
Schmp.: 124.6 - 128.1 °C

C₂₀H₁₉N₃O₄S (397.45) Ber. C 60.44 H 4.82 N 10.57 S 8.07

Gef. C 60.48 H 4.88 N 10.65 S 7.98

IR (KBr)	$\tilde{\nu} = 1648 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 3.54 - 3.58$ (m; 2H, CH_2), $3.76 - 3.80$ (m; 2H, CH_2), 3.85 (s, br.; 4H, $2 \times \text{CH}_2$), $7.31 - 7.42$ (m; 3H, arom.), $7.56 - 7.75$ (m; 6H, arom.), $8.18 - 8.23$ (m; 2H, arom.)
EI-MS	m/z (%) = 397 (18) [M^+], 256 (100) [$(\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2)^+$], 171 (53), 144 (24), 116 (27), 86 (90), 77 (59) [C_6H_5^+]

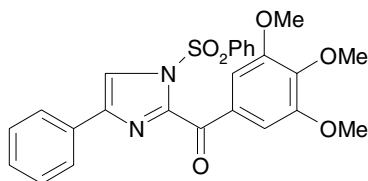
Morpholin-4-yl-(4-phenyl-1(3)*H*-imidazol-2-yl)methanon (**48**)



Eine Mischung von 0.35 g (0.73 mmol) **47** und 0.23 g (0.73 mmol) TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat) wird in 30 mL THF auf -78°C gekühlt. Nach 45 min (DC-Kontrolle) wird die erwärmte Mischung auf 150 mL Wasser gegossen und 3×50 mL EE extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird am Rotationsverdampfer *i.Vak.* eingeeengt. Das Produkt wird sc (SiO_2 , EE/ CH_2Cl_2 , 1:2) gereinigt und aus Et_2O umkristallisiert. Man erhält **48** als weises Pulver. Ausb.: 0.12 g (0.47 mmol, 67%).

Schmp.: $196.4 - 199^\circ\text{C}$

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (257.29)	Ber. C 65.35 H 5.88 N 16.33
	Gef. C 64.20 H 6.61 N 14.64
IR (KBr)	$\tilde{\nu} = 3215$ (CH); 1609 cm^{-1} (C=O)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 3.81$ (s, br; 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 4.72 (s, br.; 2H^{B} , CH_2), 4.85 (s, br.; 2H^{A} , CH_2), $7.28 - 7.43$ (m; 4H, arom.), $7.61 - 7.68$ (m; 2H^{B} , arom.), $7.77 - 7.80$ (m; 2H^{A} , arom.), 11.24 (s, br.; 1H^{A} , NH), 11.51 (s, br.; 1H^{B} , NH)
EI-MS	m/z (%) = 257 (50) [M^+], 171 (49), 144 (100), 116 (33), 102 (40), 86 (92)

(1-Phenylsulfonyl-4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-methanon (49)

Dargestellt analog **47**. **44a** (1.00 g; 3.50 mmol), 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid (0.85 g; 3.68 mmol) (Aldrich). Man erhält **49** als hellgelbe Nadeln. Ausb.: 0.49 g (1.02 mmol, 29%).

Schmp.: 164.9 - 168.2 °C

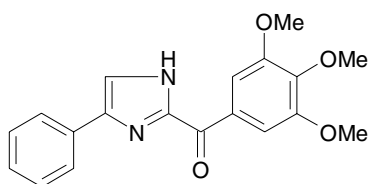
C₂₅H₂₂N₂O₆S (478.52) Ber. C 62.75 H 4.63 N 5.85 S 6.70

Gef. C 62.41 H 4.60 N 5.80 S 6.66

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1634, 1578 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3.91 (s; 6H, 2×OCH₃), 3.96 (s; 3H, OCH₃), 7.31 - 7.46 (m; 3H, arom.), 7.58 (s; 2H, arom.), 7.61 - 7.87 (m; 5H, arom.), 8.06 (s; 1H, Imidazol), 8.21 - 8.27 (m; 2H, arom.)

EI-MS m/z (%) = 478 (74) [M⁺], 337 (100) [(M - •C₆H₅SO₂)⁺], 309 (57), 195 (57) [C₁₀H₁₁O₄⁺], 77 (32) [C₆H₅⁺]

(4-Phenyl-1(3*H*-imidazol-2-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (50)

Dargestellt analog **48**. **49** 0.23 g (0.48 mmol). Man erhält **50** als hellgelbe Nadeln. Ausb.: 0.13 g (0.38 mmol, 80%).

Schmp.: 152.2 - 154.1 °C

C₁₉H₁₈N₂O₄ (338.36) Ber. C 67.44 H 5.36 N 8.28

Gef. C 67.37 H 5.46 N 8.22

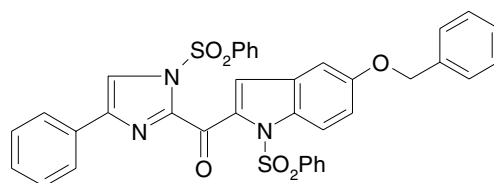
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3247 (CH); 1615 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3.96 (s; 3H^B, OCH₃), 3.97 (s; 6H^B, 2×OCH₃), 3.98 (s; 3H^A, OCH₃), 4.01 (s; 6H^A, 2×OCH₃) 7.29 - 7.50 (m; 3H,

aromat.), 7.58 (d; $^3J = 2.4$ Hz, $1H^A$, Imidazol), 7.63 (d; $^4J = 1.6$ Hz, $1H^B$, Imidazol), 7.66 (AA'BB'; $2H^B$, aromat.), 7.89 (AA'BB'; $2H^A$, aromat.), 8.06 (s; $2H^B$, aromat.), 8.26 (AA'BB'; $2H^A$, aromat.), 10.68 (s, br.; $1H^A$, NH, austauschbar), 10.95 (s, br.; $1H^B$, NH, austauschbar)

EI-MS m/z (%) = 338 (100) [M^{+}], 323 (16) [($M - \cdot CH_3$) $^{+}$], 237 (12), 195 (12), 171 (15), 77 (4) [$C_6H_5^{+}$]

(1-Phenylsulfonyl-5-benzyloxy-1*H*-indol-2-yl)-(1-phenylsulfonyl-4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methanon (51)



Dargestellt analog **47**. **44a** 2.50 g (8.77 mmol), 5-Benzoyl-1-phenylsulfonylindol-2-yl-carboxylchlorid 3.74 g (8.80 mmol). Man erhält **51** als farblose Nadeln. Ausb.: 1.39 g (2.06 mmol, 24%).

Schmp.: 162.8 - 163.3 °C

$C_{37}H_{27}N_3O_6S_2$ (673.76) Ber. C 65.96 H 4.04 N 6.24 S 9.52

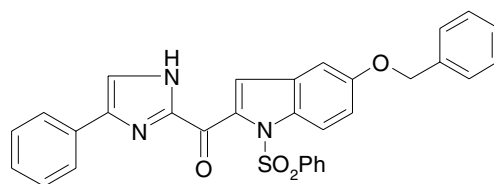
Gef. C 65.75 H 4.37 N 6.07 S 9.27

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 1663\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 5.06 (s; 2H, CH_2), 7.04 - 8.05 (m; 22H, aromat), 8.13 (s; 1H, Imidazol), 8.19 - 8.22 (m; 2H, aromat.)

EI-MS m/z (%) = 673 (5) [M^{+}], 532 (71) [($M - \cdot C_6H_5SO_2$) $^{+}$], 391 (21), 300 (34), 91 (100) [$C_7H_7^{+}$], 77 (79) [$C_6H_5^{+}$]

(1-Phenylsulfonyl-5-benzyloxy-1*H*-indol-2-yl)-(4-phenyl-1(3)*H*-imidazol-2-yl)methanon (52)



Dargestellt analog **48**. **51** 0.30 g (0.45 mmol). Man erhält **52** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.17 g (0.32 mmol, 71%).

Schmp.: 201.2 - 203.8 °C

C₃₁H₂₃N₃O₄S (533.60) Ber. C 69.78 H 4.34 N 7.87 S 6.01

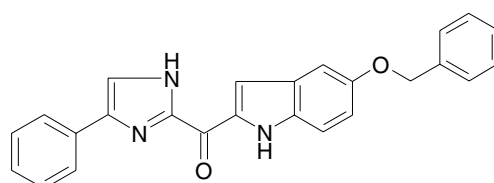
Gef. C 69.42 H 4.52 N 7.84 S 5.95

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1652 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 5.06 (s; 2H^B, CH₂), 5.09 (s; 2H^A, CH₂), 7.08 - 8.09 (m; 20H, arom.), 10.94 (s; 1H^B, NH), 10.94 (s; 52%, 1H^A, NH)

EI-MS m/z (%) = 533 (15) [M⁺], 392 (77) [(M - •C₆H₅SO₂)⁺], 302 (83), 91 (100) [C₇H₇⁺]

(5-Benzyloxy-1*H*-indol-2-yl)-(4-phenyl-1(3)*H*-imidazol-2-yl)methanon (53)



Eine Mischung aus 0.80 g (1.18 mmol) **51**, 1.2 g (21.4 mmol) KOH, 30 mL THF/MeOH (1:1) wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) gießt man die erkaltete Mischung auf 100 mL Wasser. Gelegentlich hierbei fällt das Produkt aus. Nach absaugen wird das Produkt aus CH₂Cl₂ umkristallisiert. Man erhält **53** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.38 g (0.97 mmol, 81%).

Schmp.: 247.3 - 248.7 °C

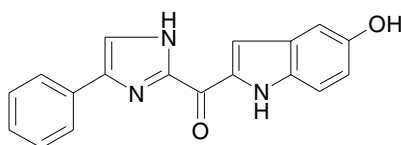
C₂₅H₁₉N₃O₂ (393.44) Ber. C 76.32 H 4.87 N 10.68

Gef. C 75.74 H 4.93 N 10.69

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3242 (CH); 1615, 1603 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 5.14 (s; 2H, CH₂), 7.06 (dd; 1H, arom.), 7.32 - 7.52 (m; 14H, arom.), 8.00 - 8.03 (m; 3H, arom.), 8.19 (s, br.; 1H, arom.), 11.83 (s; 1H, Indol-NH, austauschbar), 13.60 (s; 1H, Imidazol-NH, austauschbar)

EI-MS m/z (%) = 393 (37) [M⁺], 302 (100) [(M - •C₇H₇)⁺], 91 (19) [C₇H₇⁺]

(5-Hydroxy-1*H*-indol-2-yl)-(4-phenyl-1(3)*H*-imidazol-2-yl)methanon (54)

0.20 g (0.51 mmol) **53** werden in 30 mL THF/MeOH (1:1) gelöst, mit 0.25 g Pd/C (10%) versetzt und auf 60 °C erhitzt. Man gibt tropfenweise 0.04 g (0.65 mmol) $\text{H}_4\text{N}^+\text{HCOO}^-$ in 7 mL THF/MeOH zu und lässt bis Ende der Reaktion rühren (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird durch Celite[®] filtriert und mit warmem MeOH (50 mL) gewaschen. Man gibt 50 mL Wasser zu, extrahiert mit CH_2Cl_2 , trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Das Produkt wird sc (SiO_2 , EE/MeOH, 10:1) und aus CH_2Cl_2 /PE umkristallisiert. Man erhält **54** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.12 g (0.39 mmol, 78%).

Schmp.: 247.6 - 250 °C

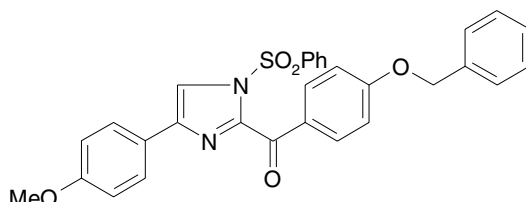
$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ Ber. C 70.23 H 4.42 N 13.65

(303,31•1/4×18.02) Gef. C 70.38 H 4.36 N 13.74

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3442, 3423, 3253 (OH); 1598 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR (DMSO- D_6) $\delta(\text{ppm})$ = 6.88 (dd; 1H, arom.), 7.01 - 7.05 (m; 1H, arom.), 7.29 - 7.55 (m; 5H, arom.), 8.00 - 8.04 (m; 3H, arom.), 9.01 (s; 1H, OH, austauschbar), 11.69 (s; 1H, Indol-NH, austauschbar), 13.56 (s; 1H, Imidazol-NH, austauschbar)

EI-MS m/z (%) = 303 (100) [M^+], 133 (17), 84 (11)

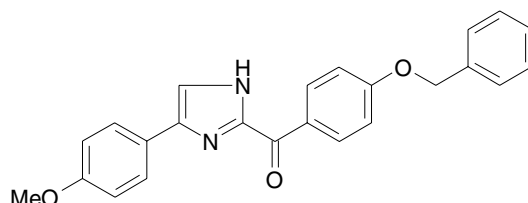
[1-Phenylsulfonyl-4-(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-(4-benzyloxyphenyl)methanon (55)

Dargestellt analog **47**. **44b** 2.11 g (6.72 mmol), 4-Benzyloxybenzoylchlorid 1.72 g (7.00 mmol). Man erhält **55** als farblose Nadeln. Ausb.: 1.65 g (3.45 mmol, 47%).

Schmp.: 138 - 139.2 °C

$C_{30}H_{24}N_2O_5S$ (524.59)	Ber. C 68.69 H 4.61 N 5.34 S 6.11
	Gef. C 68.64 H 4.63 N 5.30 S 6.02
IR (KBr)	$\tilde{\nu} = 1661 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 3.84$ (s; 3H, OCH_3), 5.16 (s; 2H, OCH_2), 6.94 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.04 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.37 - 7.45 (m; 5H, arom.), 7.58 - 7.78 (m; 5H, arom.), 7.90 (s; 1H, Imidazol), 8.16 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.21 (AA'BB'; 2H, arom.)
EI-MS	m/z (%) = 524 (49) [M^{+}], 384 (10), 355 (16), 91 (100) [C_7H_7^+]

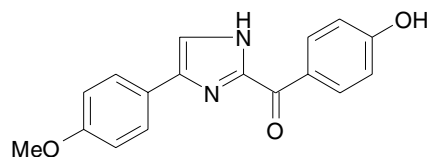
(4-Benzoyloxyphenyl)-[4-(4-methoxyphenyl)-1(3)*H*-imidazol-2-yl]methanon (56)



Dargestellt analog **53**. **55** 1.45 g (2.76 mmol). Man erhält **56** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.70 g (1.82 mmol, 66%).

Schmp.: 188.4 - 189.2 °C

$C_{24}H_{20}N_2O_3$ (384.43)	Ber. C 74.98 H 5.24 N 7.29
	Gef. C 74.67 H 5.33 N 7.29
IR (KBr)	$\tilde{\nu} = 3296, 3235$ (CH); 1613, 1594 cm^{-1} (C=O)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 3.86$ (s; 3H, OCH_3), 5.17 (s; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, OCH_2), 5.19 (s; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, OCH_2), 6.97 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.09 (AA'BB'; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, arom.), 7.10 (AA'BB'; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, arom.), 7.31 - 7.45 (m; $5\text{H}^{\text{A+B}}$, arom.), 7.46 (d; $^3J = 2.4$ Hz, 1H^{A} , Imidazol), 7.52 (d; $^4J = 1.9$ Hz, 1H^{B} , Imidazol), 7.58 (AA'BB'; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, arom.), 7.83 (AA'BB'; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, arom.), 8.66 (AA'BB'; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, arom.), 8.83 (AA'BB'; $2\text{H}^{\text{A oder B}}$, arom.), 10.66 (s; $1\text{H}^{\text{A oder B}}$, Imidazol-NH, austauschbar), 10.90 (s; $1\text{H}^{\text{A oder B}}$, Imidazol-NH, austauschbar)
EI-MS	m/z (%) = 384 (14) [M^{+}], 91 (100) [C_7H_7^+]

(4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-methoxyphenyl)-1(3)*H*-imidazol-2-yl]methanon (57)

Dargestellt analog **54**. **56** 0.50 g (1.30 mmol). Man erhält **57** als gelbe Kristalle. Ausb.: 0.04 g (0.12 mmol, 9%).

Schmp.: 269.6 - 270 °C

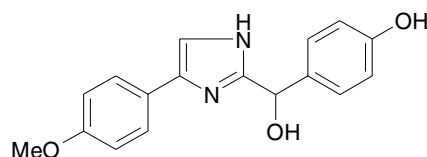
C₁₇H₁₄N₂O₃ (294.30) Ber. C 69.38 H 4.79 N 9.52

Gef. C 69.34 H 5.03 N 9.15

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3211 (OH); 1619 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 3.79 (s; 3H, OCH₃), 6.91 - 7.01 (m; 4H, arom.), 7.63 (s, br.; 1H^B, arom.), 7.83 - 7.87 (m; 3H^A, 2H^B, arom.), 8.49 (AA'BB'; 2H^B, arom.), 7.20 (AA'BB'; 2H^A, arom.), 10.43 (s; 1H, OH, austauschbar), 13.34 (s; 1H^A, NH, austauschbar), 13.45 (s; 1H, NH^B, austauschbar)

EI-MS m/z (%) = 294 (100) [M⁺], 266 (12) [(M - CO)⁺], 251 (17), 121 (49) [C₇H₅O₂⁺]

(4-Hydroxyphenyl)-[4-(4-methoxyphenyl)-1(3)*H*-imidazol-2-yl]methanol (57a)

Isoliert als Hauptprodukt bei der Darstellung von **57**. **56** 0.50 g (1.30 mmol). Man erhält **57a** als leichtrosafarbige Kristalle. Ausb.: 0.15 g (0.51 mmol, 39%).

Schmp.: 165.9 - 166.6 °C

C₁₇H₁₆N₂O₃ (296.32) Ber. C 68.91 H 5.44 N 9.45

Gef. C 68.14 H 5.72 N 9.26

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3100 - 3600, 3292 (OH); 1615 cm⁻¹ (C=O)

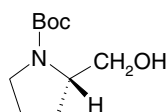
¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 3.74 (s; 3H, OCH₃), 5.64 (d; 1H, ³J = 3.9 Hz, CH), 5.98 (d; ³J = 3.9 Hz, 1H, OH, austauschbar), 6.70 (AA'BB'; 2H, arom.), 6.88 (AA'BB'; 2H, arom.), 7.30 (s, br.; 1H, Imidazol), 8.65 (AA'BB'; 2H, arom.), 8.92 (AA'BB'; 2H,

aromat.), 9.30 (s; 1H, OH, austauschbar), 11.94 (s; 1H, NH, austauschbar)

EI-MS m/z (%) = 296 (18) $[M^{+}]$, 278 (100) $[(M - H_2O)^{+}]$, 263 (30)

4.2.2 Synthese neuer *Brevicollin*-Derivate

(2S)-N-(*tert*.-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxymethylpyrrolidin (79)

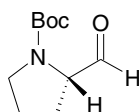


Zu einer Lösung von 5.05 g (23.50 mmol) Boc-L-proline (**78**) in 125 mL abs. THF tropft man unter Rühren in 1 h 13 mL (26.00 mmol) $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ (2M in THF). Die Reaktionsmischung wird 1 h unter Rückfluss erhitzt und 10 h bei Raumtemp. gerührt. Die Mischung wird *i. Vak.* konzentriert und der Rückstand in einer Mischung aus 150 mL CH_2Cl_2 und 50 mL Wasser verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter $NaHCO_3$ - und $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *i. Vak.* abgezogen.

Farblose Kristalle, Ausb.: 4.40 g (21.9 mmol, 93%, Lit. ¹⁷⁸: 98%).

$C_{10}H_{19}NO_3$ (201.26). Analytische Daten entsprechen der Lit. ¹⁷⁸

(2S)-N-(*tert*.-Butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxaldehyd (80)

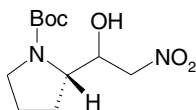


Eine Lösung von 3.13 mL (44.00 mmol) DMSO in 10 mL abs. CH_2Cl_2 wird während 10 min zu einer auf $-63\text{ }^{\circ}C$ gekühlten Lösung von 2.10 mL (24.20 mmol) Oxalylchlorid in 50 mL abs. CH_2Cl_2 getropft. Nach 10 min wird über 15 min eine Lösung von 4.00 g (20.00 mmol) **79** in 20 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Dann tropft man in 4 min 13.9 mL (80.00 mmol) Diisopropylethylamin zu und lässt die Reaktionsmischung sich in 30 min auf Raumtemp. erwärmen. Anschließend wäscht man 3×20 mL 5% HCl , 3×20 mL Wasser und mit 20 mL $NaCl$ -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel *i. Vak.* ab.

Gelbes Öl, Ausb.: 3.19 g (16.00 mmol, 80%, Lit. ¹⁷⁸: 94 %).

$C_{10}H_{17}NO_3$ (199.25). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁷⁸

(2S)-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxy-2-nitroethyl)pyrrolidin (81)

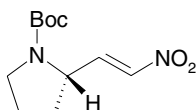


0.50 g (2.51 mmol) **80**, 1.50 mL (28.1 mmol) frisch destilliertes Nitromethan und 5 Tropfen 3N methanolische KOH-Lösung werden 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird 1 Tropfen konz. H_2SO_4 zugegeben, so dass nach einer weiteren Stunde Rühren der pH ca. 2 - 3 beträgt. Die Mischung wird direkt auf eine Säule (SiO_2 , $CHCl_3$) gegeben und das Produkt sc abgetrennt. Nach Abziehen des Lösungsmittels *i. Vak.* kristallisiert das farblose Öl im Ölpumpenvakuum. Farblose, nadelförmige Kristalle. Ausb.: 0.63 g (2.42 mmol, 96%).

Schmp.: 92 - 94 °C (Diastereomerengemisch).

$C_{11}H_{20}N_2O_5$ (260.29). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁷⁸

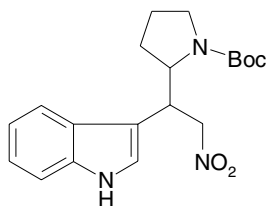
(2S)-N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-(2-(E)-nitroethenyl)pyrrolidin (82)



1.00 g (3.84 mmol) **81** werden in 2 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und bei 0 °C 0.44 mL (1.73 mmol) frisch destilliertes Methansulfonsäurechlorid in 15 min zugetropft. Dann wird in 15 min 1.00 mL (6.92 mmol) abs. Triethylamin zugetropft, die Mischung 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend direkt auf eine Säule (SiO_2 , $CHCl_3$) gegeben und chromatographiert. Gelbes Öl. Ausb.: 0.88 g (3.63 mmol, 95%).

$C_{11}H_{18}N_2O_4$ (242.28). Analytische Daten entsprechen der Lit.¹⁷⁸

3-[(2-Nitro-1-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl]-1H-indol (110)



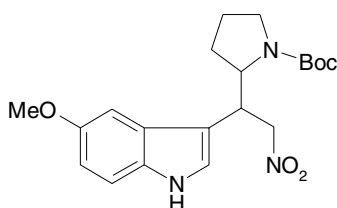
Zu 0.60 g (22.8 mmol) Mg-Spänen in 13 mL abs. THF gibt man die Hälfte von 1.91 mL (25.00 mmol) wasserfreiem Ethylbromid. Nach Anspringen der Reaktion

tropft man den Rest des Ethylbromids so zu, dass die Lösung weiter siedet. Anschließend wird bis zur Auflösung der Mg-Späne gekocht (ca. 30 min). Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird Indol (2.88 g, 24.60 mmol) in 13 mL abs. THF zugetropft und 45 min bei ca 45 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf Raumtemp. werden 5.70 g (23.50 mmol) **82** in 25 mL abs. THF über 1 h zugetropft, dann wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung werden 50 g Eis und 50 mL 20% Zitronensäure zugegeben, dann wird mit 3×100 mL Essigester ausgeschüttelt. Die org. Extrakte werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂/EE 9.5:0.5) gereinigt. Man erhält **110** als gelbliches Pulver. Ausb.: 3.94 g (11.00 mmol, 47%).

Schmelzbereich: 104 - 111 °C (Diastereomerengemisch)

C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ (359.43)	Ber.	C 63.49 H 7.01 N 11.69
	Gef.	C 63.40 H 6.89 N 11.52
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$	= 3419, 3321 (NH); 3060, 2977 (CH); 1673 (C=O); 1553 cm ⁻¹ (NO)
¹ H-NMR (DMSO-D ₆) (250 MHz)	δ (ppm)	= 1.40 - 1.99 (m; 13H), 2.88 - 3.70 (m; 2H), 4.22 - 4.62 (m; 2H), 4.67 - 5.06 (m; 2H), 7.02 - 7.25 (m; 3H, aromat.), 7.31 - 7.43 (m; 1H, aromat.), 7.63 - 7.82 (m; 1H, arpmat.), 8.18 (s; 1H, Indol-NH)
FAB-MS	M/z (%)	= 360 [MH ⁺], 719 [2M+H ⁺]

5-Methoxy-3-[(2-nitro-1-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl)-1H-indol (110a)



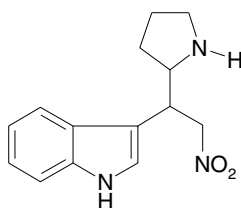
Dargestellt analog **110** aus 5-Methoxyindol (1.00 g, 6.79 mmol). Man erhält **110a** als einen braunen Schaum (Diastereomerengemisch). Ausb.: 1.34 g (3.46 mmol, 51%).

Schmp.: 98 - 101 °C

C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ (389.45)	Ber.	C 61.68 H 6.98 N 10.78
	Gef.	C 61.83 H 7.21 N 11.07

IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3419, 3324 (NH); 2977, 2834 (CH); 1669 (C=O); 1553 cm^{-1} (NO_2)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm})$ = 1.37 - 1.50 (m; 15H), 3.72 (s; 3H, OCH_3), 3.85 - 4.02 (m; 2H), 4.80 - 5.03 (m; 2H), 6.65 - 6.79 (m; 1H, aromat.), 7.18 - 7.31 (m; 3H, aromat.), 10.89 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 389 (5) [M^{+}], 173 (40), 114 (86), 70 (100) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$], 57 (69) [C_4H_9^+]

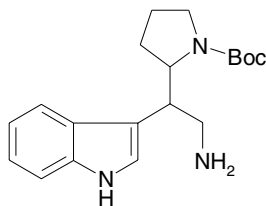
3-[(2-Nitro-1-((2S)-pyrrolidin-2-yl)ethyl)-1H-indol (110b)



0.64 g (1.76 mmol) des Nitroindols **110** werden in 20 mL abs. Chloroform gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temp. werden 0.68 mL (4.75 mmol) TMSI langsam zugetropft. Dann wird 30 min gerührt, anschließend werden 4.8 mL MeOH zugegeben. Die org. Phase wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) gereinigt. Man erhält **110b** als weißes Pulver (Diastereomerengemisch). Ausb.: 0.28 g (1.07 mmol, 61%).

Schmp.: 117 - 119 °C

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (259.31)	Ber. C 64.84 H 6.60 N 16.20
	Gef. C 64.97 H 6.75 N 16.47
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3355 (NH); 2909, 2761 (CH); 1553 cm^{-1} (NO_2)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm})$ = 1.40 - 1.99 (m; 6H), 3.71 - 3.90 (m; 1H), 3.95 - 4.12 (m; 1H), 5.01 - 5.18 (m; 2H), 7.01 - 7.13 (m; 2H, aromat.), 7.32 - 7.49 (m; 2H, aromat.), 7.53 - 7.65 (m; 1H, aromat.), 8.84 (s, br.; 1H, Pyrrolidin-NH), 11.18 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 259 (100) [MH^+], 213 (18), 199 (48), 143 (30), 70 (100) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$]

3-[(2-Amino-1-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl)-1H-indol-3-yl]-1H-indol (111)


3.24 g (9.01 mmol) des Nitroindols **110** werden unter N₂ in 100 mL abs. EtOH gelöst und mit 1.60 g Pd/C (10%) in einem Autoklaven 24 h bei 10 bar H₂ hydriert. Der Autoklav wird nach Ende der Reaktion mit N₂ gespült und die Reaktionsmischung durch Celite® filtriert, dann wird mit warmem EtOH (200 mL) gewaschen. Anschließend wird das klare Filtrat *i.Vak.* zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:2) gereinigt, und man erhält **111** als weißen Schaum (Diastereomerengemisch). Ausb.: 1.84 g (5.59 mmol, 62%).

Schmp.: 160 °C (Zers.)

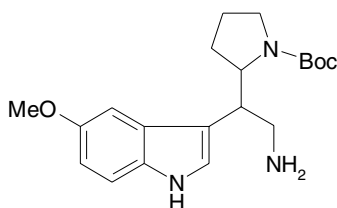
C₁₉H₂₇N₃O₂ (329.45) Ber. C 69.72 H 8.26 N 12.75

Gef. C 69.63 H 8.65 N 12.13

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3298 (NH); 3060, 2975 (CH); 1684 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.19 - 1.88 (m; 16H), 2.72 - 3.15 (m; 3H), 3.37 - 3.51 (m; 1H), 4.00 - 4.26 (m; 1H), 6.87 - 7.08 (m; 2H, aromat.), 7.09 - 7.18 (m; 1H, aromat.), 7.26 - 7.40 (m; 1H, aromat.), 7.54 - 7.75 (m; 1H, aromat.), 10.89 (s; 1H, Indol-NH)

FAB-MS m/z (%) = 330 [MH⁺], 659 [2M + H⁺]

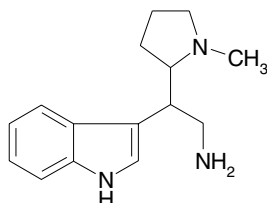
5-Methoxy-3-[(2-amino-1-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl)-1H-indol-3-yl]-1H-indol (111a)


Dargestellt analog **111** aus **110a** (1.60 g, 4.10 mmol). Man erhält **111a** als weißes Pulver (Diastereomerengemisch). Ausb.: 1.20 g (3.33 mmol, 81%).

Schmp.: 274 - 277 °C

$C_{20}H_{29}N_3O_3$ (359.467)	Ber. C 66.82 H 8.13 N 11.68
	Gef. C 67.13 H 8.51 N 11.93
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3293 (NH); 2975 (CH); 1672 (C=O); 1485 cm^{-1} (C=C)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(ppm)$ = 1.29 - 1.52 (m; 16H), 2.71 - 2.96 (m; 2H), 3.10 - 3.19 (m; 2H), 3.71 (s; 3H, OCH_3), 4.12 - 4.27 (m; 1H), 6.67 - 6.70 (m; 1H, aromat.), 6.80 - 6.88 (m; 1H, aromat.), 7.04 - 7.23 (m; 2H, aromat.), 10.77 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 359 (9) [M^+], 302 (26) [$(M - ^\bullet C_4H_9)^+$], 189 (41), 173 (100), 114 (85), 70 (91) [$C_4H_8N^+$], 57 (68) [$C_4H_9^+$]

3-[(2-Amino-1-((2*S*)-*N*-(methylpyrrolidin-2-yl)ethyl)-1*H*-indol (111b)

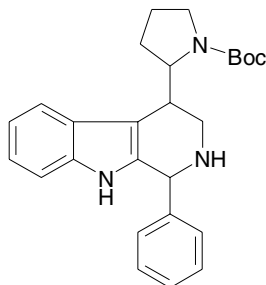


Eine Lösung von 0.30 g (0.91 mmol) **111** in 6 mL abs. THF wird langsam zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 0.38 g (10.06 mmol) $LiAlH_4$ in 20 mL abs. THF getropft. Die Mischung wird 12 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) läßt man die Mischung auf Raumtemp. abkühlen. Anschließend tropft man vorsichtig Eiswasser zu, macht die erhaltene Mischung mit 10% NaOH alkalisch und extrahiert mit Et_2O (4×15 mL). Die etherische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird sc ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) gereinigt und aus MeOH umkristallisiert. Man erhält **111b** als farblosen Schaum (Diastereomerenmischung). Ausb.: 0.16 g (0.66 mmol, 73%).

Schmp.: 224 - 225 °C

$C_{15}H_{21}N_3$ (243.35)	Ber. C 74.03 H 8.69 N 17.26
	Gef. C 74.37 H 8.85 N 17.43
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3322, 3170 (NH); 2967, 2927 (CH); 1630 cm^{-1} (C=C)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(ppm)$ = 1.38 - 1.51 (m; 2H), 1.64 - 1.89 (m; 4H), 2.80 - 2.95 (m; 2H), 3.15 - 3.32 (m; 3H), 3.58 - 3.70 (m; 2H), 6.30 - 6.40 (m; 2H, aromat.), 6.89 - 7.11 (m; 2H, aromat.), 7.20 (d; J = 7.8 Hz, 1H, aromat.), 7.60 (d; J = 7.8 Hz, 1H, aromat.), 10.95 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS

m/z (%) = 243 (17) [M^{+}], 143 (100)**1-Phenyl-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112a)**

Eine Lösung von 2.00 g (6.07 mmol) **111** und 0.61 mL (6.04 mmol) Benzaldehyd in 120 mL trockenem CH_2Cl_2 wird über 1 g Molekularsieb (4 Å) unter N_2 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Filtrieren und gründlichem Waschen mit CH_2Cl_2 wird die Imin-Zwischenstufe auf $-78\text{ }^{\circ}C$ gekühlt; bei dieser Temp. werden 1.46 mL (18.96 mmol) TFA über 2.5 h langsam zugetropft. Anschließend lässt man die Lösung über Nacht auf Raumtemp. erwärmen, gießt auf Eiswasser und macht mit 2N Na_2CO_3 bei $0\text{ }^{\circ}C$ alkalisch. Die org. Phase wird abgetrennt, 2×20 mL Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird sc (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:2) gereinigt, und man erhält das Tetrahydro- β -carbolin **112a** als gelbes Pulver. Ausb.: 1.52 g (3.64 mmol, 60%).

Schmp.: $199 - 203\text{ }^{\circ}C$

$C_{26}H_{31}N_3O_2$ (417.55) Ber. C 70.95 H 8.22 N 11.82

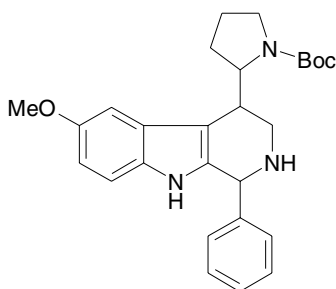
Gef. C 71.23 H 8.57 N 12.08

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 3291$ (NH); 3094 - 2882 (CH); 1690 (C=O), 1497 cm^{-1} (C=C)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 1.29 - 1.50 (m; 9H), 1.51 - 1.87 (m; 6H), 2.30 (s; 1H), 2.95 (s; 1H), 3.01 - 3.29 (m; 2H), 4.05 (t; $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.20 (s; 1H), 6.82 - 7.01 (m; 2H, arom.), 7.18 - 7.22 (m; 1H, arom.), 7.32 - 7.36 (m; 6H, arom.), 10.50 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 417 (40) [M^{+}], 360 (17) [$(M - \cdot C_4H_9)^+$], 247 (100) [$(M - \cdot C_9H_{16}NO_2)^+$], 169 (37), 114 (69), 70 (96) [$C_4H_8N^+$], 57 (80) [$C_4H_9^+$]

6-Methoxy-1-phenyl-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112b)



Dargestellt analog **112a** aus **111a** (1.70 g, 4.73 mmol). Man erhält **112b** als gelbes Pulver. Ausb.: 1.18 g (2.65 mmol, 56%).

Schmp.: 106 - 108 °C

C₂₇H₃₃N₃O₃ (447.58) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.38

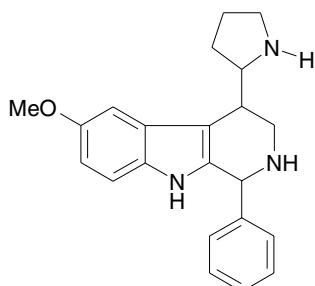
Gef. C 72.81 H 7.75 N 9.71

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3307 (NH); 3044, 2925 (CH); 1697 (C=O); 1589, 1478, 1454 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.45 (s; 13H), 2.91 - 3.25 (m; 6H), 3.73 (d; *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH₃), 4.05 (s; 1H), 5.05 (s; 1H), 6.59 (s; 1H), 6.80 (s; 1H, aromat.), 7.09 (d; *J* = 8.7 Hz, 1H, aromat.), 7.28 - 7.41 (m; 5H, aromat.), 10.23 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 447 (33) [M⁺], 277 (100), 114 (42), 70 (57) [C₄H₈N⁺], 57 (52) [C₄H₉⁺]

6-Methoxy-1-phenyl-4-((2S)-pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112c)



Zur Lösung von 0.25 g (0.56 mmol) **112b** in 15 mL abs. Chloroform unter N₂ gibt man tropfenweise bei 0 °C 6 mL TFA. Nach 9 h bei 0 °C gießt man die Lösung auf Eiswasser und macht mit 2N Na₂CO₃ alkalisch. Die org. Phase wird abgetrennt, 2×20 mL Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck

zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/EE 3:1:1) gereinigt. Man erhält **112c** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.11 g (0.32 mmol, 57%).

Schmp.: 160 - 161 °C

C₂₂H₂₅N₃O (347.46) Ber. C 76.05 H 7.25 N 12.09

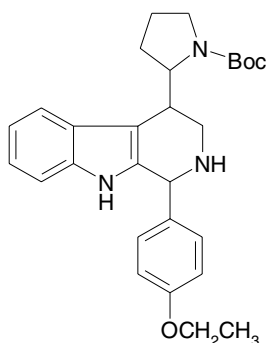
Gef. C 76.39 H 7.53 N 12.47

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3307 (NH); 2936 (CH); 1483, 1456 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.37 - 1.49 (m; 1H), 1.80 - 2.29 (m; 6H), 3.04 - 3.25 (m; 4H), 3.40 - 3.50 (m; 2H), 3.75 (s; 3H), 4.09 (s; 1H), 5.11 (s; 1H), 6.61 - 6.71 (m; 1H, arom.), 7.02 - 7.15 (m; 2H, arom.), 7.35 (s; 5H, arom.), 10.40 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 347 (6) [M⁺], 278 (100) [(M - [•]C₄H₈N)⁺], 70 (54) [C₄H₈N⁺]

1-(4-Ethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112d)



Dargestellt analog **112a. 111** (3.00 g, 9.10 mmol), 4-Ethoxybenzaldehyd (1.3 mL, 9.30 mmol). Man erhält **112d** als gelbes Pulver. Ausb.: 2.60 g (5.63 mmol, 62%).

Schmp.: 129 - 131 °C

C₂₈H₃₅N₃O₃ (461.60) Ber. C 72.85 H 7.64 N 9.10

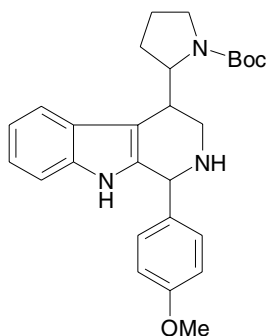
Gef. C 73.13 H 7.97 N 9.39

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3328 (NH); 3021, 2975, 2930, 2876 (CH); 1686, 1611 (C=O); 1511, 1478, 1454 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 0.75 - 0.87 (m; 2H), 1.19 - 1.89 (m; 16H), 2.30 (s; 1H), 2.79 - 3.17 (m; 3H), 3.94 - 4.05 (m; 3H), 4.95 (s; 1H), 6.80 - 6.98 (m; 4H, arom.), 7.11 - 7.29 (m; 4H, arom.), 10.49 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 461 (41) [M^{+*}], 291 (100), 114 (67), 70 (85)
 $[C_4H_8N^+]$, 57 (78) [$C_4H_9^+$]

1-(4-Methoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin (112e)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.80 g, 5.47 mmol), 4-Methoxybenzaldehyd (0.7 mL, 5.70 mmol). Man erhält **112e** als gelbes Pulver. Ausb.: 1.20 g (2.68 mmol, 49%).

Schmp.: 126 - 128 °C

$C_{27}H_{33}N_3O_3$ (447.575) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.38

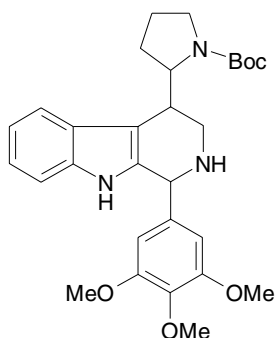
Gef. C 72.83 H 7.70 N 9.58

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3394 (NH); 2963 (CH); 1684, 1611 (C=O); 1512, 1456 (C=C); 1250 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 0.75 - 0.89 (m; 2H), 1.21 - 1.51 (m; 9H), 1.52 - 1.83 (m; 3H), 2.20 - 2.40 (s; 1H), 2.80 - 2.92 (m; 3H), 2.97 - 3.19 (m; 3H), 3.73 (s; 3H, OCH₃), 3.91 - 4.09 (m; 1H), 5.00 (d; J = 9.5 Hz, 1H), 6.85 - 7.02 (m; 4H, aromat.), 7.13 - 7.35 (m; 4H, aromat.), 10.41 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 447 (33) [M^{+*}], 277 (100), 114 (57), 70 (64)
 $[C_4H_8N^+]$, 57 (46) [$C_4H_9^+$]

1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112f)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.02 mmol). Man erhält **112f** als weißes Pulver. Ausb.: 0.70 g (1.37 mmol, 45%).

Schmp.: 112 - 114 °C

C₂₉H₃₇N₃O₅ (507.63) Ber. C 68.61 H 7.34 N 8.27

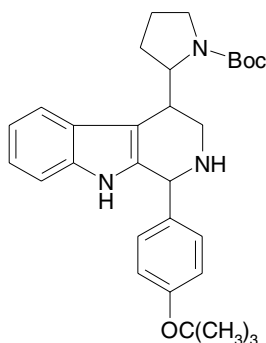
Gef. C 69.00 H 7.69 N 8.61

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3351 (NH); 2934 (CH); 1688 (C=O); 1593, 1506, 1458, 1420 (C=C); 1232, 1171, 1126 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 1.30 - 1.52 (m; 16H), 1.70 - 1.90 (m; 1H), 3.50 - 3.79 (m; 9H), 3.84 (s; 2H), 4.05 (s; 1H), 5.06 (s; 1H), 6.70 (s; 2H, aromat.), 6.82 - 7.00 (m; 2H, aromat.), 7.17 - 7.31 (m; 2H, aromat.), 10.45 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 507 (50) [M⁺], 337 (100), 169 (35), 114 (69), 70 (86) [C₄H₈N⁺], 57 (68) [C₄H₉⁺]

1-(4-tert.-Butoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112g)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 4-*t*-Butoxybenzaldehyd (0.55 mL, 3.00 mmol). Man erhält **112g** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.63 g (1.28 mmol, 42%).

Schmp.: 115 - 117 °C

C₃₀H₃₉N₃O₃ (489.66) Ber. C 73.58 H 8.02 N 8.58

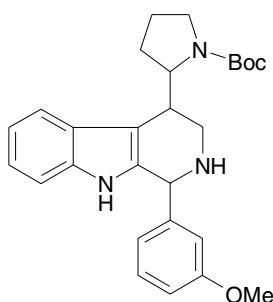
Gef. C 73.92 H 8.39 N 8.87

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3392 (NH); 2975 (CH); 1690 (C=O); 1505, 1456, 1393 (C=C); 1238, 1161 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 0.72 - 0.90 (m; 2H), 1.15 - 1.40 (m; 16H), 1.43 (s; 3H), 1.61 - 1.79 (m; 2H), 2.07 (s; 1H), 2.78 - 3.19 (m; 4H), 4.00 (s; 1H), 5.00 (d; *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.82 - 7.01 (m; 4H, aromat.), 7.12 - 7.31 (m; 4H, aromat.), 10.42 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 489 (33) [M⁺], 319 (43), 261 (51), 114 (63), 70 (88) [C₄H₈N⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺]

1-(3-Methoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin (112h)



Dargestellt analog **112a**. **111** (1.00 g, 3.04 mmol), 3-Methoxybenzaldehyd (0.38 mL, 3.05 mmol). Man erhält **112h** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.84 g (1.87 mmol, 62%).

Schmp.: 84 - 85 °C

C₂₇H₃₃N₃O₃ (447.58) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.38

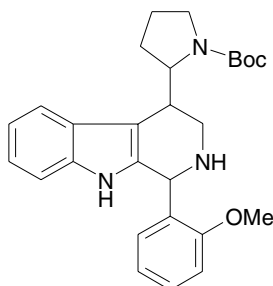
Gef. C 72.65 H 7.64 N 9.56

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3326 (NH); 3060, 2965, 2875 (CH); 1686 (C=O); 1586, 1489, 1456 (C=C); 1256, 1169 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.21 - 1.84 (m; 16H), 2.81 - 3.12 (m; 3H), 3.70 (s; 3H, OCH₃), 4.05 (t; *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t; *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.80 - 7.03 (m; 4H, aromat.), 7.14 - 7.37 (m; 4H, aromat.), 10.45 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 447 (43) [M^{+}], 277 (100), 169 (36), 114 (67), 70 (86) [$C_4H_8N^{+}$], 57 (74) [$C_4H_9^{+}$]

1-(2-Methoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin (112i)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2-Methoxybenzaldehyd (0.38 mL, 3.05 mmol). Man erhält **112i** als weißes Pulver. Ausb.: 0.87 g (1.94 mmol, 64%). Schmp.: 184 - 186 °C

$C_{27}H_{33}N_3O_3$ (447.57) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.38

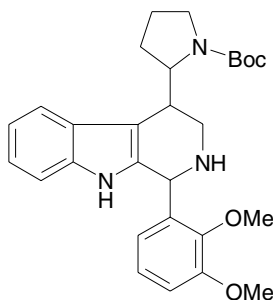
Gef. C 72.68 H 7.74 N 9.68

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3438 (NH); 3062, 2973 (CH); 1670 (C=O); 1493, 1456, 1395 (C=C); 1246, 1161 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 1.30 - 1.60 (m; 16H), 3.72 - 3.90 (m; 5H), 4.03 (s; 2H), 4.03 (s; 2H), 5.84 (s; 1H), 6.79 - 7.50 (m; 8H, arom.), 10.80 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 447 (30) [M^{+}], 277 (100), 169 (35), 70 (37) [$C_4H_8N^{+}$], 57 (47) [$C_4H_9^{+}$]

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin (112j)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (0.51 g, 3.07 mmol). Man erhält **112j** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.67 g (1.40 mmol, 46%).

Schmp.: 124 - 125 °C

C₂₈H₃₅N₃O₄ (477.60) Ber. C 70.41 H 7.38 N 8.79

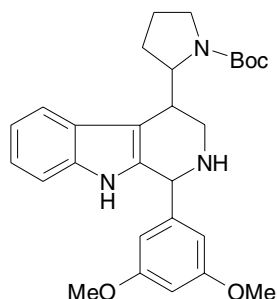
Gef. C 70.70 H 7.56 N 8.64

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3432 (NH); 2954, 2836 (CH); 1684 (C=O); 1496, 1474, 1431 (C=C); 1252, 1136 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.23 - 1.91 (m; 16H), 2.27 (s; 1H), 3.01 - 3.21 (m; 2H), 3.29 (s; 3H, OCH₃), 3.70 (s; 3H, OCH₃), 4.08 (s; 1H), 5.41 (s; 1H), 6.64 - 7.41 (m; 7H, aromat.), 10.49 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 477 (27) [M⁺], 307 (100), 70 (48) [C₄H₈N⁺], 57 (55) [C₄H₉⁺]

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112k)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (0.51 g, 3.07 mmol). Man erhält **112k** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.67 g (1.40 mmol, 46%).

Schmp.: 118 - 119 °C

C₂₈H₃₅N₃O₄ (477.60) Ber. C 70.41 H 7.38 N 8.79

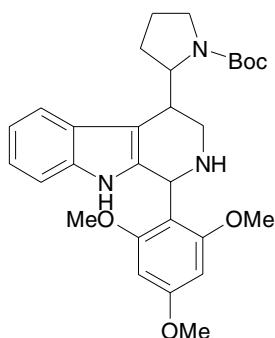
Gef. C 70.69 H 7.53 N 8.47

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3420 (NH); 2937, 2880 (CH); 1686 (C=O); 1580, 1475, 1450 (C=C); 1256 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.28 - 1.71 (m; 16H), 2.87 - 3.36 (m; 9H), 4.02 (t; J = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (s; 1H), 6.40 - 6.70 (m; 3H, aromat.),

	6.80 - 6.98 (m; 2H, arom.), 7.12 - 7.31 (m; 2H, arom.), 10.49 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 477 (53) [M^{+}], 420 (20) [(M - $\cdot C_4H_9$) $^{+}$], 404 (7), 307 (100), 169 (55), 144 (33), 114 (76), 70 (91) [$C_4H_8N^{+}$], 57 (82) [$C_4H_9^{+}$]

1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin (112I)



Dargestellt analog **112a**. **111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.06 mmol). Man erhält **112I** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.52 g (1.02 mmol, 33%).

Schmp.: 106 - 107 °C

$C_{29}H_{37}N_3O_5$ (507.63) Ber. C 68.61 H 7.34 N 8.27

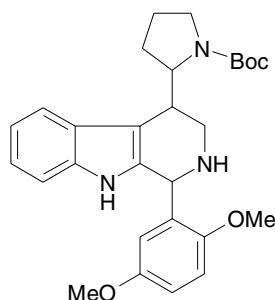
Gef. C 69.04 H 7.78 N 8.52

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3364 (NH); 2936 (CH); 1684 (C=O); 1567, 1508, 1447 (C=C); 1248, 1164 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz) δ (ppm) = 1.42 (d; J = 6.4 Hz, 3H), 1.48 (s; 9H), 1.53 - 1.81 (m; 4H), 2.06 - 2.22 (m; 1H), 2.71 - 2.89 (m; 1H), 2.94 - 3.14 (m; 3H), 3.18 - 3.28 (m; 1H), 3.43 (s; 3H), 3.71 (s; 3H), 3.79 (s; 3H), 3.87 - 3.99 (m; 1H), 6.87 - 7.05 (m; 2H, arom.), 7.11 (s; 2H, arom.), 7.21 - 7.34 (m; 2H, arom.), 10.62 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 507 (30) [M^{+}], 337 (100), 169 (29), 114 (51), 70 (54) [$C_4H_8N^{+}$], 57 (46) [$C_4H_9^{+}$]

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112m)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.06 mmol). Man erhält **112m** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.74 g (1.55 mmol, 51%).

Schmp.: 126 - 127 °C

C₂₈H₃₅N₃O₄ (477.60) Ber. C 70.41 H 7.38 N 8.79

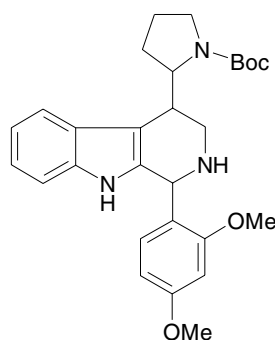
Gef. C 70.73 H 7.67 N 8.93

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3432 (NH); 2965 (CH); 1686 (C=O); 1534, 1509, 1476 (C=C); 1252, 1174 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 1.16 - 1.42 (m; 15H), 1.51 - 1.82 (m; 2H), 2.03 (s; 1H), 2.80 - 3.02 (m; 1H), 3.52 (s; 3H, OCH₃), 3.78 (s; 3H, OCH₃), 4.41 - 4.54 (m; 1H), 5.33 (s; 1H), 6.63 - 7.50 (m; 7H, arom.), 10.20 (s; 1H, Indol-NH)

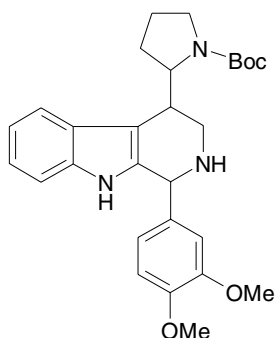
EI-MS m/z (%) = 477 (34) [M⁺], 307 (100), 57 (82) [C₄H₉⁺]

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112n)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.06 mmol). Das Produkt kann nicht sauber isoliert werden. Es wird für weitere Reaktion verwendet. Ausb.: 0.76 g (1.53 mmol, 50%). C₂₈H₃₅N₃O₄ (477.60)

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112o)



Dargestellt analog **112a. 111** (1.00 g, 3.04 mmol), 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.06 mmol). Man erhält **112o** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.74 g (1.55 mmol, 51%).

Schmp.: 117 - 120 °C

C₂₈H₃₅N₃O₄ (477.60) Ber. C 70.41 H 7.38 N 8.79

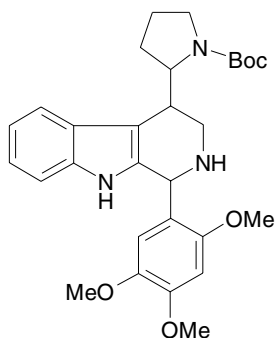
Gef. C 70.62 H 7.53 N 8.86

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3436 (NH); 2975, 2884 (CH); 1674 (C=O); 1494, 1469, 1436 (C=C); 1232, 1134 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.28 - 1.45 (m; 16H), 2.92 - 3.10 (m; 3H), 3.20 (s; 2H), 3.70 (s; 3H, OCH₃), 3.74 (s; 3H, OCH₃), 4.98 (d; *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.99 (m; 4H, aromat.), 7.19 - 7.30 (m; 2H, aromat.), 7.46 (d; *J* = 6.7 Hz, 1H, aromat.), 10.39 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 477 (35) [M⁺], 420 (13) [(M - [•]C₄H₉)⁺], 307 (100), 169 (42), 114 (55), 70 (81) [C₄H₈N⁺], 57 (68) [C₄H₉⁺]

1-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonil)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112p)



Dargestellt analog **112a**. **111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.06 mmol). Man erhält **112p** als weißes Pulver. Ausb.: 0.64 g (1.26 mmol, 41%).

Schmp.: 118 - 119 °C

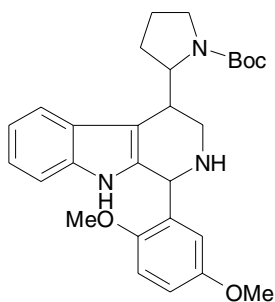
C₂₉H₃₇N₃O₅ (507.63) Ber. C 68.61 H 7.34 N 8.27

Gef. C 69.00 H 7.53 N 8.41

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3371 (NH); 2965, 2887 (CH); 1674 (C=O); 1567, 1494, 1436 (C=C); 1234, 1132 cm⁻¹ (C-O)

EI-MS m/z (%) = 507 (29) [M⁺], 337 (100), 169 (23), 114 (23), 70 (38) [C₄H₈N⁺], 57 (40) [C₄H₉⁺]

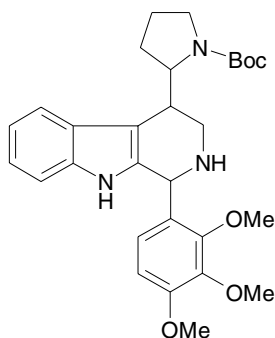
1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112q)



Dargestellt analog **112a**. **111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,6-Dimethoxybenzaldehyd (0.51 g, 3.07 mmol). Das Produkt kann nicht sauber isoliert werden. Es wird als Rohprodukt für weitere Reaktion verwendet. Ausb.: 0.60 g (1.25 mmol, 41%).

C₂₈H₃₅N₃O₄ (477.60)

1-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin (112r)



Dargestellt analog **112a**. **111** (1.00 g, 3.04 mmol), 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd (0.60 g, 3.06 mmol). Man erhält **112r** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.42 g (0.83 mmol, 27%).

Schmp.: 116 - 117 °C

C₂₉H₃₇N₃O₅ (507.64) Ber. C 68.62 H 7.35 N 8.28

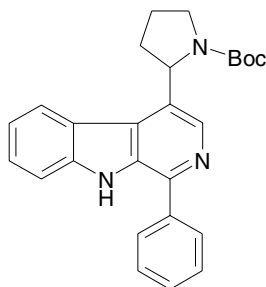
Gef. C 69.02 H 7.34 N 8.23

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3258 (NH); 2957 (CH); 1673 (C=O); 1124 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.40 - 1.57 (m; 13H), 2.05 (m; 1H), 2.93 - 3.12 (m; 5H), 3.62 - 3.65 (m; 2H), 3.82 (s; 6H), 3.86 (s; 3H), 5.67 (d; *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.15 - 6.30 (m; 2H, arom.), 7.42 - 7.51 (m; 4H, arom.), 10.93 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 507 (29) [M⁺], 337 (100), 169 (22), 144 (10), 114 (24), 70 (38) [C₄H₈N⁺], 57 (41) [C₄H₉⁺]

1-Phenyl-4-((2*S*)-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9*H*- β -carbolin (**113a**)



Die Suspension von 0.42 g (1.00 mmol) **112a** und 0.214 g Pd/C (10%) in 40 mL abs. Xylol wird 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Katalysator über Celite[®] abfiltriert, der Filter wird mit warmem EtOH (200 mL) gewaschen und das Lösungsmittel *i. Vak.* entfernt. Der Rückstand wird sc (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) gereinigt, und man erhält das β -Carbolin **113a** als farblose Prismen. Ausb.: 0.32 g (0.77 mmol, 77%).

Schmp.: 183 - 186 °C (Zers.)

C₂₆H₂₇N₃O₂ (413.52) Ber. C 75.51 H 6.58 N 10.16

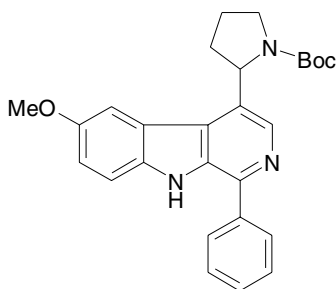
Gef. C 75.72 H 6.64 N 10.03

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3285 (NH); 2975, 2929 (CH); 1676 (C=O); 1400 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 1.04 (s; 3H), 1.43 (s; 6H), 1.79 - 2.00 (m; 3H), 2.53

(250 MHz)	- 2.65 (m; 1H), 3.41 - 3.60 (m; 1H), 3.64 - 3.82 (m; 1H), 5.78 (d; $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (t; $J = 7.6$ Hz, 1H, arom.), 7.47 - 7.70 (m; 5H, arom.), 7.99 (d; $J = 7.6$ Hz, 2H, arom.), 8.19 (s; 1H, arom.), 11.63 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 413 (63) [M^{+}], 356 (37) [($M - \cdot C_4H_9$) $^{+}$], 312 (100), 245 (47), 57 (57) [$C_4H_9^{+}$]

6-Methoxy-1-phenyl-4-((2*S*)-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9*H*- β -carbolin (113b)



Dargestellt analog **113a** aus **112b** (0.60 g, 1.34 mmol). Man erhält **113b** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.28 g (0.63 mmol, 47%).

Schmp.: 125 °C

$C_{27}H_{29}N_3O_3$ (443.54) Ber. C 73.11 H 6.58 N 9.47

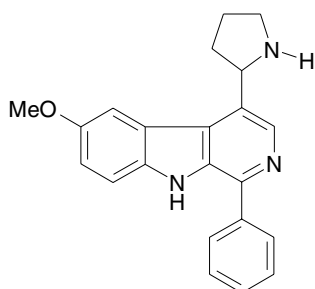
Gef. C 73.61 H 6.87 N 9.90

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3380 (NH); 2975 (CH); 1676 (C=O); 1574, 1476 cm^{-1} (C=C)

1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz) δ (ppm) = 1.04 (s; 3H), 1.42 (s; 6H), 1.79 - 2.00 (m; 3H), 2.51 - 2.69 (m; 1H), 3.41 - 3.59 (m; 1H), 3.68 - 3.80 (m; 1H), 5.87 (s; 1H, OCH₃), 5.70 - 5.83 (m; 1H), 7.20 - 7.24 (m; 1H, arom.), 7.41 - 7.62 (m; 5H, arom.), 7.95 (d; $J = 7.8$ Hz, 2H, arom.), 8.04 (d; $J = 7.8$ Hz, 1H, arom.), 11.37 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 443 (86) [M^{+}], 387 (37) [($M - C_4H_8$) $^{+}$], 370 (13) [($M - \cdot OC_4H_9$) $^{+}$], 342 (100) [(370 - CO) $^{+}$], 300 (34), 57 (45) [$C_4H_9^{+}$]

6-Methoxy-1-phenyl-4-((2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113c)



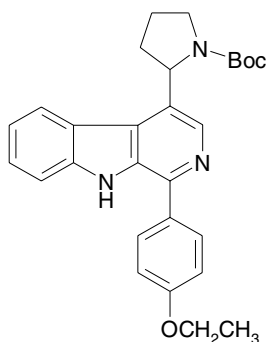
Dargestellt analog **112c** aus **113b** (0.20 g, 0.56 mmol). Sc (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/EE 8:1:1). Man erhält **113c** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.01 g (0.03 mmol, 5%).

Schmp.: 133 - 134 °C

C₂₂H₂₁N₃O (343.43)

El-MS m/z (%) = 343 (85) [M⁺], 314 (31), 300 (94), 275 (42), 143 (24), 44 (100) [C₂H₅N⁺]

1-(4-Ethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113e)



Dargestellt analog **113a** aus **112d** (0.70 g, 1.50 mmol). Man erhält **113e** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.47 g (1.02 mmol, 68%).

Schmp.: 160 - 162 °C

C₂₈H₃₁N₃O₃ (457.58) Ber. C 73.49 H 6.82 N 9.18

Gef. C 73.91 H 7.14 N 9.33

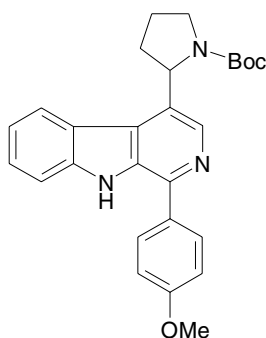
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3285 (NH); 3064, 2977, 2876 (CH); 1697, 1676 (C=O); 1564, 1514, 1499 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 0.74 - 0.89 (m; 1H), 1.03 (s; 1H), 1.29 - 1.48 (m; 9H), 1.71 - 2.01 (m; 3H), 3.41 - 3.57 (m; 1H), 3.64 - 3.80 (m; 1H), 4.09 - 4.17 (m; 2H), 5.72 (d; *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d;

$J = 8.5$ Hz, 2H, arom.), 7.23 (t; $J = 7.6$ Hz, 1H, arom.), 7.50 (t; $J = 7.6$ Hz, 1H, arom.), 7.64 (d; $J = 8.1$ Hz, 1H, arom.), 7.90 (d; $J = 8.5$ Hz, 2H, arom.) 8.04 (d; $J = 6.0$ Hz, 1H, arom.), 8.15 (d; $J = 8.1$ Hz, 1H, arom.), 11.49 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 457 (73) [M^+], 401 (42) [($M - C_4H_8$) $^+$], 384 (12) [($M - C_4H_9$) $^+$], 356 (100), 289 (49), 57 (35) [$C_4H_9^+$]

1-(4-Methoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113g)



Dargestellt analog **113a** aus **112e** (0.17 g, 0.37 mmol). Man erhält **113g** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.09 g (0.21 mmol, 57%).

Schmp.: 143 - 145 °C

$C_{27}H_{29}N_3O_3$ (443.54) Ber. C 73.11 H 6.58 N 9.47

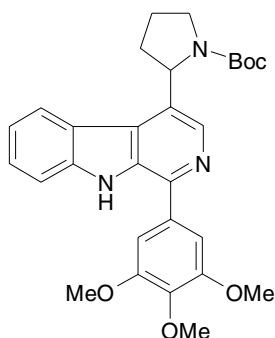
Gef. C 73.49 H 6.87 N 9.89

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3442 (NH); 2975 (CH); 1676, 1609 (C=O); 1516, 1404 (C=C); 1250 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 0.90 - 1.10 (m; 3H), 1.30 - 1.51 (m; 6H), 1.71 - 2.01 (m; 3H), 3.39 - 3.60 (m; 1H), 3.62 - 3.79 (m; 1H), 3.84 (s; 3H, OCH₃), 5.77 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d; $J = 8.5$ Hz, 2H, arom.), 7.29 (t; $J = 7.6$ Hz, 1H, arom.), 7.53 (t; $J = 7.6$ Hz, 1H, arom.), 7.69 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H, arom.), 7.94 (d; $J = 8.5$ Hz, 2H, arom.), 8.08 (d; $J = 6.5$ Hz, 1H, arom.), 8.19 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H, arom.) 11.50 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 443 (64) [M^+], 387 (36), 342 (100), 275 (44), 57 (34) [$C_4H_9^+$]

1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113i)



Dargestellt analog **113a** aus **112f** (0.40 g, 0.78 mmol). Man erhält **113i** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.25 g (0.49 mmol, 63%).

Schmp.: 140 - 142 °C

C₂₉H₃₃N₃O₅ (503.60) Ber. C 69.16 H 6.60 N 8.34

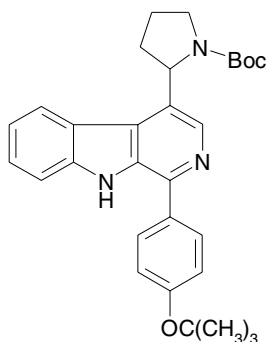
Gef. C 69.54 H 6.87 N 8.71

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3426 (NH); 2973 (CH); 1697 (C=O); 1584, 1506, 1479 (C=C); 1157, 1126 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.07 (s; 3H), 1.41 (s; 6H), 1.73 - 2.01 (m; 3H), 3.72 (s; 3H), 3.87 (s; 9H), 5.75 (d; *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s; 1H, aromat.), 7.27 (t; *J* = 7.5 Hz, 1H, aromat.), 7.53 (t; *J* = 7.5 Hz, 1H, aromat.), 7.68 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 8.08 (s; 2H, aromat.), 8.21 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 11.60 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 503 (84) [M⁺], 447 (27), 402 (100), 374 (72), 335 (57), 57 (58) [C₄H₉⁺]

1-(4-tert.-Butoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113k)

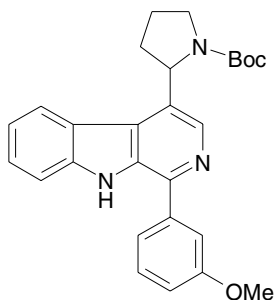


Dargestellt analog **113a** aus **112g** (0.33 g, 0.67 mmol). Man erhält **113k** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.19 g (0.39 mmol, 58%).

Schmp.: 141 - 143 °C

$C_{30}H_{35}N_3O_3$ (485.63)	Ber. C 74.19 H 7.26 N 8.65
	Gef. C 74.54 H 7.52 N 8.79
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3338 (NH); 2977, 2873 (CH); 1699, 1676 (C=O); 1560, 1510, 1458, 1393 (C=C); 1240, 1161 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	δ (ppm) = 1.02 (s; 3H), 1.36 - 1.43 (m; 16H), 1.78 - 2.01 (m; 3H), 3.46 - 3.60 (m; 1H), 3.64 - 3.80 (m; 1H), 5.75 (d; J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.19 (m; 2H, aromat.), 7.19 - 7.31 (m; 1H, aromat.), 7.89 (d; J = 8.1 Hz, 1H, aromat.), 7.81 - 7.96 (m; 2H, aromat.), 8.05 (d; J = 7.5 Hz, 1H, aromat.), 8.20 (d; J = 8.1 Hz, 1H, aromat.), 11.52 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 485 (54) [M^{+}], 429 (23) [$(M - C_4H_8)^{+}$], 372 (47), 328 (100), 300 (43), 286 (32), 261 (54), 57 (84) [$C_4H_9^+$]

1-(3-Methoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (**113l**)



Dargestellt analog **113a** aus **112h** (0.43 g, 0.96 mmol). Man erhält **113l** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.23 g (0.52 mmol, 54%).

Schmp.: 125 - 126 °C

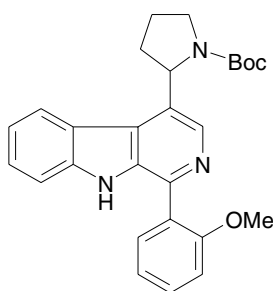
$C_{27}H_{29}N_3O_3$ (443.543)	Ber. C 73.11 H 6.58 N 9.47
	Gef. C 73.41 H 6.86 N 9.72
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3419 (NH); 2975 (CH); 1676 (C=O); 1599, 1458, 1398 (C=C); 1163 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	δ (ppm) = 1.03 (s; 3H), 1.40 (s; 9H), 1.73 - 2.03 (m; 3H), 3.41 - 3.61 (m; 1H), 3.87 (s; 3H, OCH ₃), 5.76 (d; J = 7.7 Hz, 1H),

7.04 (d; $J = 7.5$ Hz, 1H, aromat.), 7.28 (t; $J = 7.5$ Hz, 1H, aromat.), 7.50 - 7.58 (m; 4H, aromat.), 7.69 (d; $J = 7.5$ Hz, 1H, aromat.), 8.10 (s; 1H, aromat.), 8.15 (d; $J = 7.5$ Hz, 1H, aromat.), 11.54 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS

m/z (%) = 443 (69) [M^{+}], 386 (38) [$(M - \cdot C_4H_9)^+$], 342 (100), 314 (70), 300 (29), 275 (51), 57 (60) [$C_4H_9^+$]

1-(2-Methoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113n)



Dargestellt analog **113a** aus **112i** (0.43 g, 0.96 mmol). Man erhält **113n** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.25 g (0.56 mmol, 58%).

Schmp.: 140 - 141 °C

$C_{27}H_{29}N_3O_3$ (443.543)

Ber. C 73.11 H 6.58 N 9.47

Gef. C 73.42 H 6.81 N 9.76

IR (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3424 (NH); 2973 (CH); 1696, 1622 (C=O); 1497, 1478, 1458, 1398 (C=C); 1252, 1161 cm^{-1} (C-O)

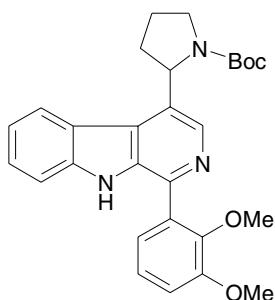
1H -NMR (DMSO- D_6)
(250 MHz)

δ (ppm) = 1.00 (s; 3H), 1.41 (s; 6H), 1.76 - 1.98 (m; 3H), 2.05 (s; 1H), 2.50 - 2.71 (m; 1H), 3.42 - 3.60 (m; 1H), 3.72 (m; 3H, OCH_3), 5.69 - 5.81 (m; 1H), 7.02 - 7.29 (m; 3H, aromat.), 7.49 - 7.62 (m; 4H, aromat.), 8.04 (d; $J = 8.2$ Hz, 1H, aromat.), 8.17 (d; $J = 8.2$ Hz, 1H, aromat.), 11.10 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS

m/z (%) = 443 (81) [M^{+}], 387 (6) [$(M - C_4H_8)^+$], 386 (24) [$(M - \cdot C_4H_9)^+$], 370 (13), 342 (100), 273 (58), 57 (53) [$C_4H_9^+$]

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113p)



Dargestellt analog **113a** aus **112j** (0.40 g, 0.84 mmol). Man erhält **113p** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.20 g (0.42 mmol, 50%).

Schmp.: 132 - 133 °C

C₂₈H₃₁N₃O₄ (473.57) Ber. C 71.50 H 6.78 N 9.07

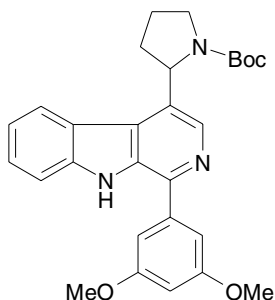
Gef. C 71.01 H 6.59 N 8.87

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3428 (NH); 2961, 2873 (CH); 1675 (C=O); 1574, 1497, 1456 (C=C); 1248, 1136 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.00 (s; 6H), 1.43 (s; 6H), 1.71 - 2.01 (m; 3H), 3.50 (s; 3H, OCH₃), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 6.95 - 7.07 (m; 1H, aromat.), 7.11 - 7.30 (m; 3H, aromat.), 7.41 - 7.63 (m; 2H, aromat.), 8.05 - 8.10 (m; 1H, aromat.), 8.17 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 11.05 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 473 (88) [M⁺], 416 (28) [(M - [•]C₄H₉)⁺], 372 (100), 303 (65), 70 (33) [C₄H₈N⁺], 57 (68) [C₄H₉⁺]

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113r)



Dargestellt analog **113a** aus **112k** (0.52 g, 1.08 mmol). Man erhält **113r** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.42 g (0.88 mmol, 81%).

Schmp.: 127 - 128 °C

C₂₈H₃₁N₃O₄ (473.57) Ber. C 71.01 H 6.59 N 8.87

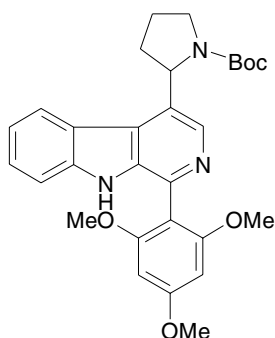
Gef. C 71.34 H 6.92 N 9.11

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3438 (NH); 2945, 2790 (CH); 1693 (C=O); 1570, 1490, 1435 (C=C); 1238 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.42 (s; 9H), 1.74 - 2.01 (m; 6H), 3.41 - 3.61 (m; 1H), 3.85 (s; 6H), 6.63 (s; 1H, arom.), 7.09 (s; 2H, arom.), 7.25 (t; *J* = 7.5 Hz, 1H, arom.), 7.53 (t; *J* = 7.5 Hz, 1H, arom.), 7.67 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 8.08 (s; 1H, arom.), 8.20 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 11.53 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 473 (69) [M⁺], 416 (52) [(M - [•]C₄H₉)⁺], 372 (89), 344 (43), 303 (65), 70 (52) [C₄H₈N⁺], 57 (68) [C₄H₉⁺]

1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-4-((2*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9*H*- β -carbolin (113t)



Dargestellt analog **113a** aus **112I** (0.32 g, 0.63 mmol). Man erhält **113t** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.15 g (0.29 mmol, 46%).

Schmp.: 130 - 132 °C

C₂₉H₃₃N₃O₅ (503.60) Ber. C 69.16 H 6.60 N 8.34

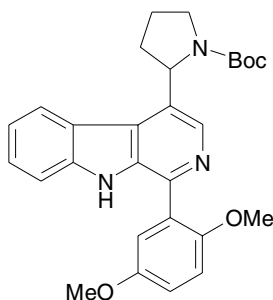
Gef. C 69.32 H 6.84 N 8.76

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3422 (NH); 2973, 2868 (CH); 1695 (C=O); 1584, 1478, 1434 (C=C); 1159, 1134 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.24 - 1.33 (m; 9H), 1.64 (s; 3H), 1.92 - 2.07 (m; 6H), 2.16 (s; 3H), 3.52 - 3.57 (m; 1H), 3.71 (s; 3H), 7.01 (s; 1H, arom.), 7.08 (s; 1H, arom.), 7.26 - 7.29 (m; 1H,

	aromat.), 7.52 - 7.56 (m; 2H, aromat.), 7.81 - 7.89 (m; 2H, aromat.), 10.80 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 503 (80) [M ⁺], 446 (19) [(M - [•] C ₄ H ₉) ⁺], 402 (100), 335 (44), 169 (4), 57 (49) [C ₄ H ₉ ⁺]

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113v)

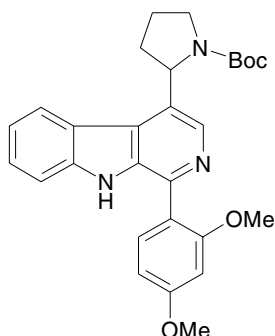


Dargestellt analog **113a** aus **112m** (0.34 g, 0.70 mmol). Man erhält **113v** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.27 g (0.57 mmol, 81%).

Schmp.: 135 - 136 °C

C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₄ (473.57)	Ber. C 71.47 H 6.84 N 8.76
	Gef. C 71.01 H 6.59 N 8.87
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3376 (NH); 3060, 2875 (CH); 1688 (C=O); 1584, 1479, 1434 (C=C); 1252 cm ⁻¹ (C-O)
¹ H-NMR (DMSO-D ₆) (250 MHz)	δ (ppm) = 0.74 - 0.90 (m; 2H), 1.01 (s; 3H), 1.34 - 1.51 (m; 6H), 1.79 - 2.01 (m; 3H), 3.75 (s; 3H, OCH ₃), 3.65 (s; 3H, OCH ₃), 5.75 (d; <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 7.29 (m; 3H, aromat.), 7.40 - 7.61 (m; 2H, aromat.), 8.06 (d; <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, aromat.), 8.18 (d; <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, aromat.), 11.05 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 473 (75) [M ⁺], 416 (29) [(M - [•] C ₄ H ₉) ⁺], 372 (84), 303 (100), 57 (49) [C ₄ H ₉ ⁺]

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113x)



Dargestellt analog **113a** aus **112n** (0.34 g, 0.70 mmol). Man erhält **113x** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.27 g (0.57 mmol, 81%).

Schmp.: 152 - 154 °C

C₂₈H₃₁N₃O₄ (473.57) Ber. C 70.95 H 6.54 N 8.87

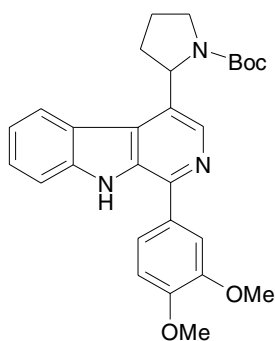
Gef. C 71.01 H 6.59 N 8.89

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3372 (NH); 3060, 2975 (CH); 1684 (C=O); 1564, 1459, 1436 (C=C); 1250 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.02 - 1.49 (m; 16H), 3.74 (s; 3H, OCH₃), 3.86 (s; 3H, OCH₃), 7.20 - 7.60 (m; 6H, arom.), 8.00 - 8.05 (m; 1H, arom.), 8.15 - 8.22 (m; 1H, arom.), 10.93 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 473 (91) [M⁺], 416 (27) [(M - [•]C₄H₉)⁺], 372 (100), 344 (23), 303 (58), 57 (55) [C₄H₉⁺]

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert.-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113z)



Dargestellt analog **113a** aus **112o** (0.34 g, 0.70 mmol). Man erhält **113z** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.27 g (0.57 mmol, 81%).

Schmp.: 137 - 139 °C

C₂₈H₃₁N₃O₄ (473.57) Ber. C 70.95 H 6.54 N 8.87

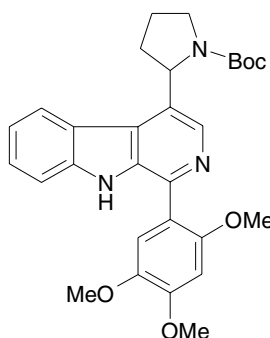
Gef. C 71.34 H 6.81 N 8.94

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3362 (NH); 3060, 2965 (CH); 1680 (C=O); 1554, 1478, 1396 (C=C); 1250, 1135 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.20 - 1.28 (m; 16H), 3.84 - 4.00 (m; 6H), 7.02 - 7.07 (m; 1H, arom.), 7.48 - 7.55 (m; 4H, arom.), 8.06 - 8.16 (m; 1H, arom.), 8.28 - 8.31 (m; 1H, arom.), 8.67 (d; *J* = 8.4 Hz, 1H, arom.), 10.41 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 473 (33) [M⁺], 416 (15) [(M - [•]C₄H₉)⁺], 372 (70), 344 (44), 305 (38), 57 (71) [C₄H₉⁺]

1-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-((2*S*)-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9*H*- β -carbolin (113bb)



Dargestellt analog **113a** aus **112p** (0.34 g, 0.67 mmol). Man erhält **113bb** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.22 g (0.43 mmol, 64%).

Schmp.: 168 - 170 °C

C₂₉H₃₃N₃O₅ (503.60) Ber. C 69.16 H 6.60 N 8.34

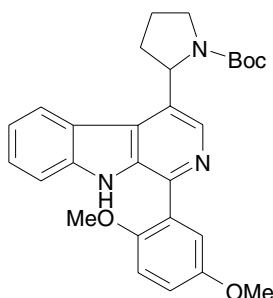
Gef. C 69.47 H 6.82 N 8.60

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3462 (NH); 3026, 2954 (CH); 1689 (C=O); 1474, 1436, 1398 (C=C); 1126 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.00 (s; 1H), 1.40 (s; 6H), 1.71 - 2.01 (m; 3H), 3.39 - 3.59 (m; 1H), 3.70 (s; 8H), 3.90 (s; 3H), 5.75 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s; 1H, arom.), 7.05 (s; 1H, arom.), 7.23 (t; *J* = 7.4 Hz, 1H, arom.), 7.50 (t; *J* = 7.4 Hz, 1H, arom.), 7.61 (d; *J* = 8.1 Hz, 1H, arom.), 8.00 (s; 1H, arom.), 8.17

	(d; $J = 8.1$ Hz, 1H, aromat.), 11.00 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 503 (100) [M^{+}], 446 (27) [$(M - \cdot C_4H_9)^+$], 402 (75), 333 (84), 57 (43) [$C_4H_9^+$]

1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113ee)



Dargestellt analog **113a** aus **112q** (0.60 g, 1.25 mmol). Man erhält **113ee** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.22 g (0.46 mmol, 37%).

Schmp.: 163 - 165 °C

$C_{28}H_{31}N_3O_4$ (473.57) Ber. C 70.95 H 6.55 N 8.87

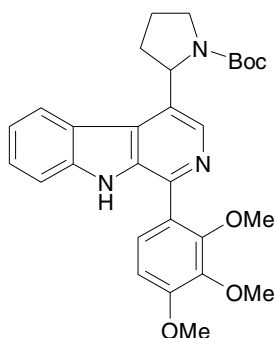
Gef. C 71.34 H 6.91 N 8.40

IR (KBr) $\tilde{\nu} = 3438$ (NH); 2945, 2790 (CH); 1693 (C=O); 1570, 1490, 1435 (C=C); 1238 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 1.22 - 1.50 (m; 15H), 2.70 (s; 3H, OCH_3), 3.60 (s; 3H, OCH_3), 3.71 - 3.83 (m; 1H), 6.83 (d; $J = 6.4$ Hz, 2H, aromat.), 7.18 - 7.21 (m; 1H, aromat.), 7.42 - 7.48 (m; 2H, aromat.), 7.99 - 8.01 (m; 1H, aromat.), 8.18 - 8.21 (m; 1H, aromat.), 8.32 (d; $J = 5.2$ Hz, 1H, aromat.), 10.96 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 473 (50) [M^{+}], 416 (20) [$(M - \cdot C_4H_9)^+$], 372 (64), 304 (100), 303 (78), 169 (69), 57 (70) [$C_4H_9^+$]

1-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-4-((2S)-N-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (113ff)



Dargestellt analog **113a** aus **112r** (0.32 g, 0.63 mmol). Man erhält **1136hh** als hellbraunes Pulver. Ausb.: 0.10 g (0.19 mmol, 30%).

Schmp.: 152 - 154 °C

C₂₉H₃₃N₃O₅ (503.60) Ber. C 69.16 H 6.60 N 8.34

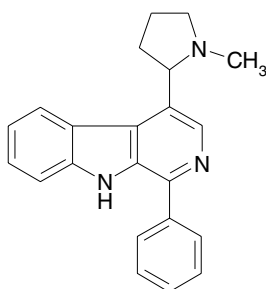
Gef. C 69.27 H 6.79 N 8.66

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3418 (NH); 2965, 2893 (CH); 1693 (C=O); 1574, 1457, 1444 (C=C); 1155, 1132 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.03 (s; 3H), 1.43 (s; 5H), 1.94 - 2.19 (s; 3H), 2.60 - 2.63 (m; 3H), 3.51 - 3.55 (m; 4H), 3.74 - 3.77 (m; 1H), 3.85 (s; 4H), 3.88 (s; 3H), 5.74 - 5.79 (m; 1H), 6.97 (d; *J* = 7.8 Hz, 1H, aromat.), 7.15 - 7.28 (m; 2H, aromat.), 7.48 - 7.61 (m; 2H, aromat.), 8.03 - 8.07 (m; 1H, aromat.), 8.19 (d; *J* = 7.8 Hz, 1H, aromat.), 11.42 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 503 (100) [M⁺], 432 (34), 402 (85), 374 (17), 333 (37), 57 (47) [C₄H₉⁺]

1-Phenyl-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114d)



Analog **111b** aus **113a** (0.15 g, 0.36 mmol). Man erhält **114d** als farblose Prismen. Ausb.: 0.11 g (0.32 mmol, 89%).

Schmp.: 108 - 110 °C

C₂₂H₂₁N₃ (327.43) Ber. C 80.70 H 6.46 N 12.83

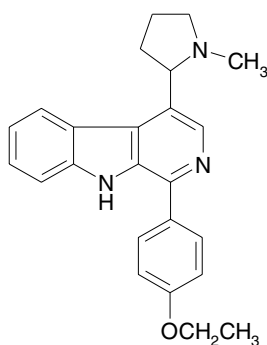
Gef. C 81.04 H 6.87 N 12.65

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3424 (NH); 2959 cm⁻¹ (CH)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 0.79 - 0.91 (m; 1H), 1.82 (s; 1H), 1.70 - 2.02 (m; 3H, CH₃), 2.25 (s; 3H), 3.85 (s; 1H), 3.04 - 4.04 (m; 1H), 7.17 - 7.29 (m; 1H, arom.), 7.45 - 7.69 (m; 5H, arom.), 7.90 - 8.02 (m; 2H, arom.), 8.43 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 8.52 (s; 1H), 11.50 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 327 (59) [M⁺], 298 (36) [(M - C₂H₅)⁺],* 84 (100) [C₅H₁₀N⁺]

1-(4-Ethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2*S*)-pyrrolidin-2-yl)-9*H*-β-carbolin (114f)



Analog **111b** aus **113c** (0.30 g, 0.65 mmol). Man erhält das Produkt als farblose Prismen. Ausb.: 0.11 g (0.29 mmol, 47%).

Schmp.: 200 - 201 °C

C₂₄H₂₅N₃O (371.48) Ber. C 77.59 H 6.78 N 11.31

Gef. C 77.82 H 6.96 N 11.70

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3436 (NH); 3066, 2975, 2876, 2772 (CH); 1620, 1566, 1516 (C=C); 1248 cm⁻¹ (C-O)

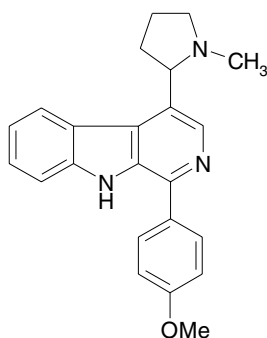
¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.30 - 1.43 (m; 3H), 1.69 - 2.00 (m; 3H), 2.07 (s; 1H), 2.24 (s; 3H, N-CH₃), 2.31 - 2.40 (m; 3H), 3.92 (t; *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.05 - 4.20 (m; 2H), 7.12 (AA'BB'; 1H,

* Zum Verlust von C₂H₄ + H[•] bzw. C₂H₅[•] hier und in nachfolgenden Verbindungen siehe G. Spibeller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 117, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1996 und H. Büdzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 310, Holden-Day, Inc., San Francisco....1967.

aromat.), 7.23 (t; $J = 7.2$ Hz, 1H, aromat.), 7.50 (t; $J = 7.2$ Hz, 1H, aromat.), 7.65 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H, aromat.), 7.91 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.41 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H, aromat.), 8.48 (s; 1H, aromat.), 11.42 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 371 (60) [M^{+}], 342 (44) [($M - \cdot C_2H_5$) $^{+}$], 84 (100) [$C_5H_{10}N^{+}$]

1-(4-Methoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114h)



Analog **111b** aus **113g** (0.13 g, 0.29 mmol). Man erhält **114h** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.08 g (0.21 mmol, 73%).

Schmp.: 121 - 123 °C

$C_{23}H_{23}N_3O$ (357.45) Ber. C 77.28 H 6.48 N 11.75

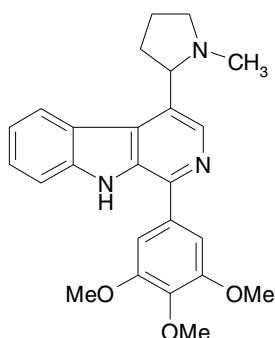
Gef. C 77.63 H 6.71 N 11.93

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3430 (NH); 3066, 2957, 2776 (CH); 1516, 1476 (C=C); 1248 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 1.70 - 2.00 (m; 3H), 2.23 (s; 3H), 2.31 - 2.45 (m; 3H), 2.85 (s; 3H, OCH₃), 3.89 - 4.00 (m; 1H), 7.10 (AA'BB'; 2H, aromat.), 7.23 (t; $J = 8.0$ Hz, 1H, aromat.), 7.50 (t; $J = 8.0$ Hz, 1H, aromat.), 7.63 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H, aromat.), 7.93 (AA'BB'; 2H, aromat.), 8.41 (d; $J = 8.0$ Hz, 1H, aromat.), 8.47 (s; 1H, aromat.), 11.43 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 357 (71) [M^{+}], 342 (6) [($M - \cdot CH_3$) $^{+}$], 328 (39) [($M - \cdot C_2H_5$) $^{+}$], 84 (100) [$C_5H_{10}N^{+}$]

1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114j)



Analog **111b** aus **113i** (0.18 g, 0.36 mmol). Man erhält **114j** als hellgelbes Pulver.
Ausb.: 0.13 g (0.30 mmol, 83%).

Schmp.: 112 - 113 °C

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (417.51) Ber. C 71.92 H 6.51 N 10.06

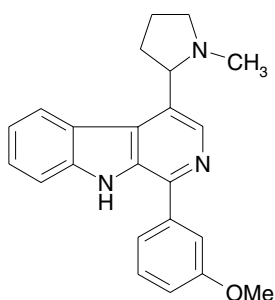
Gef. C 72.31 H 6.89 N 10.38

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3415 (NH); 2944, 2774 (CH); 1586, 1506, 1456 (C=C); 1236, 1128 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 1.05 (s; 3H), 1.42 (s; 6H), 3.81 (s; 9H), 5.76 (d; J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (s; 2H, arom.), 7.30 (t; J = 7.6 Hz, 1H, arom.), 7.57 (t; J = 7.6 Hz, 1H, arom.), 7.68 (d; J = 8.0 Hz, 1H, arom.), 8.08 (s; 1H, arom.), 8.21 (d; J = 8.0 Hz, 1H, arom.), 11.60 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 417 (7) [M^{+*}], 84 (100) [$C_5H_{10}N^+$]

1-(3-Methoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114m)



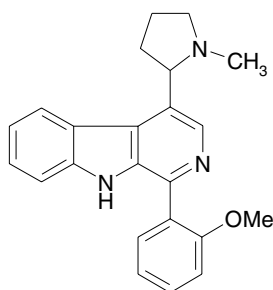
Analog **111b** aus **113l** (0.19 g, 0.43 mmol). Man erhält **114m** als farblose Prismen.
Ausb.: 0.10 g (0.28 mmol, 65%).

Schmp.: 122 °C

$C_{23}H_{23}N_3O$ (357.45) Ber. C 77.28 H 6.48 N 11.75

	Gef. C 76.94 H 6.72 N 11.81
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3428 (NH); 2957, 2776 (CH); 1599, 1499, 1476 (C=C); 1221 cm ⁻¹ (C-O)
¹ H-NMR (DMSO-D ₆) (250 MHz)	δ (ppm) = 0.81 (m; 1H), 1.70 - 2.04 (m; 3H), 2.84 (s; 3H, NCH ₃), 2.37 - 2.45 (m; 2H), 3.84 (s; 3H, OCH ₃), 3.95 (t; J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 7.11 (m; 1H, aromat.), 7.24 (t; J = 7.2 Hz, 1H, aromat.), 7.44 - 7.59 (m; 4H, aromat.), 7.65 (d; J = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 8.41 (d; J = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 8.50 (s; 1H, aromat.), 11.49 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 357 (59) [M ⁺], 328 (30) [(M - C ₂ H ₅) ⁺], 84 (100) [C ₅ H ₁₀ N ⁺]

1-(2-Methoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114o)



Analog **111b** aus **113n** (0.28 g, 0.49 mmol). Man erhält **114o** als gelbes Pulver.

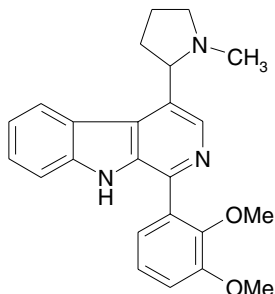
Ausb.: 0.12 g (0.33 mmol, 67%).

Schmp.: 104 - 105 °C

C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O (357.45)	Ber. C 77.28 H 6.48 N 11.75
	Gef. C 77.56 H 6.84 N 11.57
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3438 (NH); 2957, 2778 (CH); 1586, 1497, 1478, 1400 (C=C); 1258 cm ⁻¹ (C-O)
¹ H-NMR (DMSO-D ₆) (250 MHz)	δ (ppm) = 1.69 - 2.01 (m; 16H), 2.25 (s; 3H, N-CH ₃), 3.72 (s; 3H, OCH ₃), 4.00 - 4.11 (m; 1H), 7.01 - 7.07 (m; 2H, aromat.), 7.22 - 7.40 (m; 2H, aromat.), 7.52 - 7.58 (m; 1H, aromat.), 7.72 (d; J = 8.1 Hz, 1H, aromat.), 7.95 (d; J = 7.5 Hz, 1H, aromat.), 8.42 (d; J = 8.1 Hz, 1H, aromat.), 8.48 (s; 1H, aromat.), 11.53 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 357 (77) [M^{+*}], 343 (60), 314 (27), 84 (100)
 $[C_5H_{10}N^+]$

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114q)



Analog **111b** aus **113g** (0.16 g, 0.34 mmol). Man erhält **114q** als gelbes Pulver.
 Ausb.: 0.11 g (0.28 mmol, 83%).

Schmp.: 122 - 123 °C

$C_{24}H_{25}N_3O_2$ (387.48) Ber. C 74.39 H 6.50 N 10.84

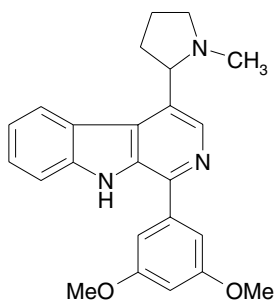
Gef. C 74.68 H 6.81 N 10.96

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3424 (NH); 2927, 2764 (CH); 1527, 1489, 1424 (C=C);
 1246, 1126 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm) = 1.12 - 1.60 (m; 6H), 1.73 - 2.04 (m; 3H), 2.28 (s;
 3H, OCH₃), 3.84 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (t; J = 8.2 Hz, 1H), 6.97
 (t; J = 8.0 Hz, 1H, arom.), 7.08 (d; J = 8.0 Hz, 1H,
 arom.), 7.28 (t; J = 7.4 Hz, 1H, arom.), 7.52 (t; J = 7.4
 Hz, 2H, arom.), 7.72 (d; J = 8.0 Hz, 1H, arom.), 8.42 (d;
 J = 8.0 Hz, 1H, arom.), 8.42 (s; 1H, arom.), 11.45 (s; 1H,
 Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 387 (100) [M^{+*}], 84 (97) [$C_5H_{10}N^+$]

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114s)



Analog **111b** aus **113r** (0.28 g, 0.59 mmol). Man erhält **114s** als weißes Pulver.
Ausb.: 0.19 g (0.48 mmol, 81%).

Schmp.: 201 - 202 °C

C₂₄H₂₅N₃O₂ (387.48) Ber. C 74.39 H 6.50 N 10.84

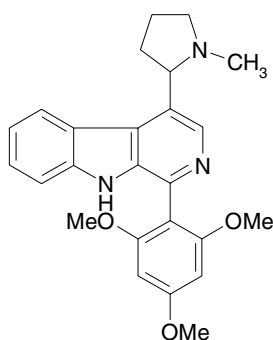
Gef. C 74.74 H 6.83 N 11.20

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3396 (NH); 2973, 2784 (CH); 1544, 1512, 1476, 1432 (C=C); 1236, 1132 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) (250 MHz) δ (ppm) = 1.70 - 2.03 (m; 3H), 2.22 (s; 3H), 2.31 - 2.42 (m; 3H), 3.80 (s; 6H, 2×OCH₃), 3.89 - 4.01 (m; 1H), 6.62 (t; *J* = 2.2 Hz, 1H, aromat.), 7.07 (d; *J* = 2.2 Hz, 2H, aromat.), 7.27 (t; *J* = 7.2 Hz, 1H, aromat.), 7.51 (t; *J* = 7.2 Hz, 1H, aromat.), 7.66 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 8.42 (d; *J* = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 8.48 (s; 1H, aromat.), 11.47 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 387 (56) [M⁺], 358 (31) [(M - C₂H₅)⁺], 84 (100) [C₅H₁₀N⁺]

1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2*S*)-pyrrolidin-2-yl)-9*H*-β-carboline (114u)



Analog **111b** aus **113t** (0.10 g, 0.19 mmol). Man erhält **114u** als gelbes Pulver.
Ausb.: 0.05 g (0.11 mmol, 57%).

Schmp.: 164 - 166 °C

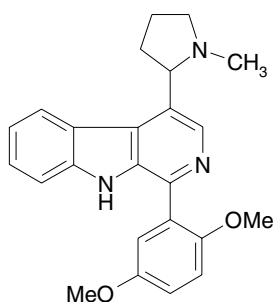
C₂₅H₂₇N₃O₃ (417.51) Ber. C 71.92 H 6.51 N 10.06

Gef. C 72.24 H 6.97 N 10.40

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3417 (NH); 2976, 2789 (CH); 1506, 1474, 1436 (C=C); 1248, 1134 cm⁻¹ (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 1.58 - 1.86$ (m; 6H), 1.94 (s; 3H), 2.11 (s; 3H), 2.28 (s; 3H, N- CH_3), 3.52 (s; 3H), 3.87 - 3.89 (m; 1H), 6.96 (s; 1H, aromat.), 7.03 (s; 1H, aromat.), 7.14 - 7.21 (m; 1H, aromat.), 7.24 - 7.26 (m; 2H, aromat.), 7.67 - 7.72 (m; 2H, aromat.), 11.30 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 417 (24) [M^+], 403 (62), 388 (47), 305 (21), 84 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$]

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114w)

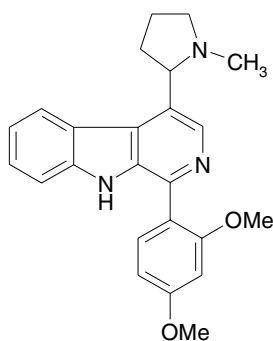


Dargestellt analog **111b** aus **113v** (0.20 g, 0.42 mmol). Man erhält **114w** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.09 g (0.22 mmol, 52%).

Schmp.: 138 - 139 °C

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (387.48)	Ber. C 74.39 H 6.50 N 10.84 Gef. C 74.69 H 6.73 N 10.96
IR (KBr)	$\tilde{\nu} = 3413$ (NH); 2975, 2880 (CH); 1534, 1478, 1418 (C=C); 1254, 1167 cm^{-1} (C-O)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) (250 MHz)	$\delta(\text{ppm}) = 1.13 - 1.45$ (m; 3H), 1.70 - 2.08 (m; 3H), 2.25 (s; 3H, N- CH_3), 3.65 (s; 3H, OCH_3), 3.75 (s; 3H, OCH_3), 3.90 - 4.10 (m; 1H), 6.91 - 7.26 (m; 4H), 7.33 - 7.60 (m; 2H, aromat.), 8.30 - 8.50 (m; 2H, aromat.), 11.00 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 387 (32) [M^+], 84 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$]

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114y)



Analog **111b** aus **113x** (0.20 g, 0.42 mmol). Man erhält **114y** als hellgelbes Pulver.
Ausb.: 0.08 g (0.22 mmol, 52%).

Schmp.: 124 - 127 °C

C₂₄H₂₅N₃O₂ (387.48) Ber. C 74.39 H 6.50 N 10.84

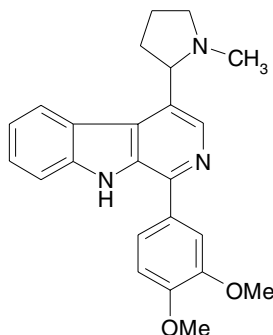
Gef. C 74.56 H 6.73 N 11.01

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3424 (NH); 2975, 2798 (CH); 1494, 1478, 1398 (C=C); 1250, 1163 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) = 1.22 (s; 1H), 1.77 - 1.95 (m; 6H), 2.27 (s; 3H, N-CH₃), 3.82 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (s; 3H, OCH₃), 6.57 - 6.61 (m; 2H), 7.29 (t; *J* = 7.6 Hz, 1H, aromat.), 7.56 (t; *J* = 7.6 Hz, 1H, aromat.), 7.74 (d; *J* = 8.3 Hz, 1H, aromat.), 7.99 (d; *J* = 8.3 Hz, 1H, aromat.), 11.63 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS *m/z* (%) = 387 (81) [M⁺], 373 (38), 344 (34) [(M - C₂H₅)⁺], 84 (100) [C₅H₁₀N⁺]

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114aa)

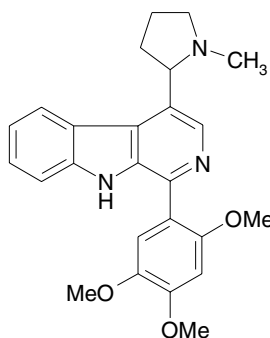


Analog **111b** aus **113z** (0.20 g, 0.42 mmol). Man erhält **114aa** als hellgelbes Pulver.
Ausb.: 0.08 g (0.22 mmol, 52%).

Schmp.: 142 - 144 °C

$C_{24}H_{25}N_3O_2$ (387.48)	Ber. C 74.39 H 6.50 N 10.84
	Gef. C 74.65 H 6.71 N 10.86
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3418 (NH); 2975, 2825 (CH); 1478, 1453, 1396 (C=C); 1256, 1143 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	δ (ppm) = 1.67 - 2.17 (m; 6H), 2.35 (s; 3H, N-CH ₃), 3.42 (t; J = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (d; J = 4.9 Hz, 6H), 7.05 (d; J = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 7.47 - 7.52 (m; 4H, aromat.), 8.49 (d; J = 8.0 Hz, 1H, aromat.), 8.62 (s; 1H, aromat.), 8.68 (s; 1H, aromat.), 10.74 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 387 (32) [M^+], 358 (22) [$(M - \cdot C_2H_5)^+$], 84 (100) [$C_5H_{10}N^+$]

1-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-yl)-9H- β -carbolin (114cc)



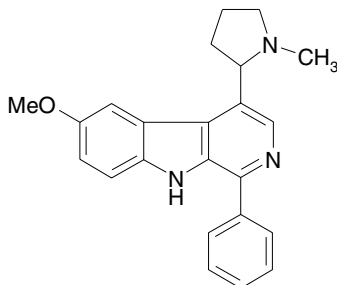
Analog **111b** aus **113bb** (0.12 g, 0.24 mmol). Man erhält **114cc** als hellgelbes Pulver. Ausb.: 0.07 g (0.17 mmol, 70%).

Schmp.: 182 - 184 °C

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (417.51)	Ber. C 71.92 H 6.51 N 10.06
	Gef. C 72.12 H 6.68 N 10.24
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ = 3413 (NH); 2954, 2832 (CH); 1564, 1498, 1426 (C=C); 1224, 1132 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (DMSO- D_6) (250 MHz)	δ (ppm) = 1.56 - 2.11 (m; 6H), 2.25 (s; 3H, N-CH ₃), 3.80 (s; 9H, 3 \times OCH ₃), 3.91 - 4.10 (m; 1H), 6.65 (s; 2H, aromat.), 7.25 (t; J = 7.4 Hz, 1H, aromat.), 7.41 - 7.60 (m; 2H, aromat.), 7.71 (d; J = 8.1 Hz, 1H, aromat.), 8.42 (d; J = 8.1 Hz, 1H, aromat.), 11.55 (s; 1H, Indol-NH)

EI-MS m/z (%) = 417 (100) $[M^+]$, 388 (61) $[(M - \cdot CH_3)^+]$, 374 (11) $[(M - \cdot C_2H_5)^+]$, 305 (24), 84 (73) $[C_5H_{10}N^+]$

6-Methoxy-1-phenyl-4-(1-methyl-(2*S*)-pyrrolidin-2-yl)-9*H*- β -carbolin (114dd)



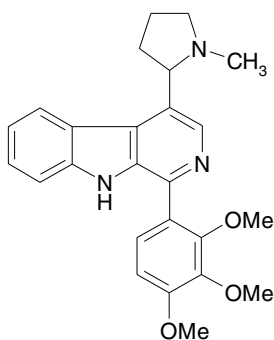
Dargestellt analog **111b** aus **113b** (0.19 g, 0.43 mmol). Man erhält **114dd** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.008 g (0.02 mmol, 5%).

Schmp.: 174 - 176 °C

$C_{23}H_{23}N_3O$ (357.46)

EI-MS m/z (%) = 357 (36) $[M^+]$, 344 (19), 328 (27) $[(M - \cdot C_2H_5)^+]$, 314 (54), 300 (78), 84 (100) $[C_5H_{10}N^+]$, 58 (66), 44 (52)

1-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-4-(1-methyl-(2*S*)-pyrrolidin-2-yl)-9*H*- β -carbolin (114gg)



Analog **111b** aus **113ff** (0.08 g, 0.15 mmol). Man erhält **114gg** als gelbes Pulver. Ausb.: 0.03 g (0.06 mmol, 40%).

Schmp.: 167 - 169 °C

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (417.51) Ber. C 71.92 H 6.51 N 10.06

Gef. C 72.29 H 6.85 N 10.31

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3415 (NH); 2996, 2799 (CH); 1526, 1454, 1416 (C=C); 1251 1137 cm^{-1} (C-O)

¹ H-NMR (DMSO-D ₆) (250 MHz)	δ(ppm) = 1.24 - 1.37 (m; 6H), 2.43 (s; 3H, N-CH ₃), 2.94 - 3.19 (s; 6H), 3.64 - 3.69 (m; 3H), 3.93 - 3.96 (m; 1H), 7.03 (s; 2H, aromat.), 7.22 - 7.28 (m; 2H, aromat.), 7.64 - 7.69 (m; 2H, aromat.), 7.83 - 7.87 (m; 1H, aromat.), 10.91 (s; 1H, Indol-NH)
EI-MS	m/z (%) = 417 (41) [M ⁺], 388 (22), 305 (16), 84 (100) [C ₅ H ₁₀ N ⁺]

5 Literaturverzeichnis

- (1) Duran, R.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Naranjo, S.; Salva, J. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 13225 - 13232.
- (2) Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. L.; Venkateswarlu, Y.; Rao, M. R. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 3457 - 3466, und dort zitierte Literatur.
- (3) Davidson, B. S.; Molinski, T. E.; Barrows, L. R.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4709 - 4710.
- (4) McDonald, L. A.; Swersey, J. C.; Ireland, C. M.; Carroll, A. R.; Coll J. C.; Bowden, B. F.; Fairchild, C. R.; Cornell, L. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 5237 - 5244.
- (5) Fu, X; Ferreira, M. L. G.; Schmitz, F. J.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1226 - 1231 und dort zitierte Literatur.
- (6) Hirsch, S.; Miroz, A.; McCarthy, P.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4291 - 4294.
- (7) Shigemori, H.; Tenma, M.; Shirnazaki, K.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 696 - 698.
- (8) Wright, A E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772 - 4775.
- (9) Fahy, E.; Potts, B. C. M.; Faulkner, D. L.; Smith, K. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564 - 569.
- (10) Kohmoto, S.; Kashman, Y.; McConell, O. L; Rinehart, K. L.; Wright, A.; Koehn, F. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3116 - 3118.
- (11) Goto, T. *Marine Natural Products*. Academic Press: New York. **1980**, Vol. 3, p. 179 - 222.
- (12) (a) Bartik, K.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Stoller, C.; Huysecom, L; Vandevyver, G.; Ottinger, R. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118 - 2121.
(b) Tsujii, S.; Rinehart, K. L.; Gunasekera, S. P.; Kashman, Y.; Cross, S. S.; Lui, M. S.; Pomponi, S. A.; Diaz, M. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5446 - 5453.
(c) Murray, L. M.; Lim, T. K.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. *J. Aust. Chem.* **1995**, *48*, 2053 - 2058.
- (13) Cork, David G.; Hayashi, Nobuyoshi; BCSJA8; *Bull.Chem.Soc.Jpn.* EN; **1993**, *66*, 5, 1583 - 1585.

- (14) Dominguez et al.; JACSAT; *J.Amer.Chem.Soc.* **1955**, 77, 1288.
- (15) Reznikov,V.M.; Novitskii,V.F.; CHNCA8; *Chem. Nat. Compd.* (Engl.Transl.), EN; **1975**, 11, 71 - 75; KPSUAR; *Khim.Prir.Soedin.* RU; **1975**, 11, 1, 73 - 77.
- (16) Konno, S.; Osawa, N.; Yamanaka, H.; Sanemitsu, Y.; Kawamura, S.; Sakaki, M.; *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, (3), 838 - 842;
- (17) Barlin, Gordon B.; AJCHAS; *Aust. J. Chem.* EN; **1984**, 37, 5, 1049 -1056.
- (18) Krebs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2264.
- (19) Felder, E.; Pitre, D.; Boveri, S.; Grabitz, E. B. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 555 - 559.
- (20) Külz, Fritz. Troponwerke Dinklage & Co., Köln - Mühlheim, Bundesrepublik Deutschland, Deutsches Patentamt, **1949** (Ausgegeben am 23.10.1953), DE 894396.
- (21) Solomons, Spoerri. *J. Amer. Chem. Soc.* **1953**, 75, 679.
- (22) Petitt, R. G.; Toki, B.; Herald, D. L.; Verdier-Pinard, P.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Petitt R. K. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1688 - 1695.
- (23) Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Synthesis.* **1983**, 249 - 282.
- (24) Mahboobi, S., Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schächtele, C.; Überall, F.; Kassack, M. U.; Dove, S.; Böhmer, F.-D. *J. Med. Chem.*, im Druck.
- (25) Schubert, H.; Hellwig, A.; Bleichert, J. L.; *J. Prakt. Chem.* **1964**, 24, 125 - 131. Behringer, H.; Tuerck, U. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1815-1821;
- (26) Elguero, J.; Martin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. *Advances Heterocycl. Chem. Suppl.* **1976**, 1, 280.
- (27) Heumann; Koechlin; CHBEAM; *Chem.Ber.* **1883**, 16, 1627.
- (28) Ambroggi, V.; Cozzi, P.; Sanjust, P.; Bertone, L.; Lovisolo, P. P. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1980**, 15, 2, 157 - 164.
- (29) Kitora, M.; Negishi, E. SYNTBF; *Synthesis.* EN; **1997**, 1, 121 - 128.
- (30) Figadere, Bruno; Norman, Anthony W.; Henry, Helen L.; Koeffler, H. Phillip; Zhou, Jian-Yuan; Okamura, William H. JMCMAR; *J. Med. Chem.* EN; **1991**, 34, 8, 2452 - 2463.
- (31) Tanaka, Kentaro; Tasaka, Motoyuki; Cao, Honghua; Shionoya, Mitsuhiko. EPSCED; *Eur. J. Pharm. Sci.* EN; **2001**, 13, 1, 77 - 84.
- (32) Sundberg, R. J.; Russel, R. S. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 163.

- (33) Mahboobi, S.; Burgemeister, T.; Doove, S.; Kuhr, S.; Popp, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8130 - 8131.
- (34) Sundberg, R. J.; Russel, R. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3324.
- (35) Yasuhara, T.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595 - 596.
- (36) Haffner, G.; Nickisch, K.; Tilstam, U. *Heterocycles.* **1998**, *48*, 993 - 998.
- (37) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Garcia-Zafra, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3581 - 3582.
- (38) Bracher, F.; Hildebrand, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1315 - 1319.
- (39) Husson, H.-P. *The Alkaloids.* **1985**, *26*, 1 - 51.
- (40) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *The Alkaloids.* **1992**, *41*, 41 - 124.
- (41) Doyle, T. W.; Balitz, D. M.; Grulich, R. E.; Nettleton, D. E.; Gould, S. J.; Tann, C.; Moews, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4595 - 4598.
- (42) Gessner, W. P.; Brossi, A.; Bembenek, M. E.; Abell, C. W. *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.). **1988**, *321*, 95 - 98.
- (43) Wakabayashi, K.; Yamamoto, T.; Tsuji, K.; Zenda, H.; Kosuge, T.; *Yakugaku Zasshi.* **1978**, *98*, 898 - 903; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 56860b.
- (44) Sung, Y.-I.; Koike, K.; Nikaido, T.; Ohmoto, T.; Sankawa, U. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1872 - 1877.
- (45) Hayashi, K.; Nagao, M.; Sugimura, T. *Nucleic Acids Res.* **1977**, *4*, 3679 - 3685.
- (46) Batch, A.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 872 - 877.
- (47) Barker, M. D.; Woodward, P. R.; Lewis, J. R.; GB 2155462 A, **1985**; *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, P 207245v.
- (48) Creasy, W. A. in *Heterocyclic Compounds, The Monoterpenoid Indole Alkaloids* (Hrsg.: L E. Saxton), John Wiley & Sons, New York, **1983**, 794 - 797, 807 - 808.
- (49) Schneider, G. *Arzneidrogen.* BI - Wissenschaftlicher Verlag, Mannheim. **1990**, 245 - 249.

- (50) Mutschler, E. *Arzneimittelwirkungen*, 7. Aufl., Widdenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1996**.
- (51) Prativa, M.; Jilek, J. O.; Hachova, E.; Novak, L.; Vejdelek, Z. J.; Adlerova, E. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, 24, 74 - 82.
- (52) Prativa, M.; Vejdelek, Z. J.; Rajsner, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1963**, 28, 629-632.
- (53) Sacks, O. *Migräne*. Rowohlt, Hamburg. **1994**, 227, 280 - 284.
- (54) Földi, M.; Obal, F. *Therapia Hung.* **1965**, 13, 85 - 90; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 8819b.
- (55) Görög, P.; Szporny, L. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 8, 259 - 262.
- (56) Koskinen, A. M. P. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, John Wiley & Sons, New York, **1993**.
- (57) Bracher, F. *Pharm. uns. Zeit.* **1994**, 23, 147 - 157.
- (58) Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Gilmore, J.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, IK 1526 - 1528.
- (59) Nakamura, Y.; Kobayashi, J.; Gilmore, J.; Mascal, M.; Rinehart, K. L.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y. *J. Biol. Chem.* **1986**, 261 - 270.
- (60) Kobayashi, J.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1191 - 1194.
- (61) Kobayashi, J.; Taniguchi, M.; Hino, T.; Ohizumi, Y. *J. Pharm. Pharmacol.* **1988**, 40, 62 - 63.
- (62) Hudson, J. B.; Saboune, H.; Abramowski, Z.; Towers, G. H. N.; Rinehart, K. L. *Photochem. Photobiol.* **1988**, 47, 377 - 381.
- (63) Hudson, J. B.; Towers, G. H. N. *Photochem. Photobiol.* **1988**, 48, 289 - 296.
- (64) Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Nakamura, H.; Gilmore, J.; Harbour, G. C.; Rinehart, K. L.; Hirata, Y. *Tennen yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **1986**, 28, 121 - 128; *Chem. Abstr.* **1987**, IK 113165h.
- (65) Rinehart, K. L.; Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Gilmore, J.; Maskal, M.;

- Holz, T. G.; Shield, L. S.; Lafargue, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378 - 3387.
- (66) Badre, A.; Boulanger, A.; Abou-Mansour, E.; Banaigs, B.; Combaut, G.; Francisco, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 528 - 533.
- (67) Blunt, J. W.; Lake, R. L.; Munro, M. H. G.; Toyokuni, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1825 - 1826.
- (68) Kobayashi, J.; Cheng, J.; Ohta, T.; Nozoe, S.; Ohizumi, Y.; Sasaki, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3666 - 3670.
- (69) Nakagawa, M.; Liu, L. J.; Hino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2721 - 2722.
- (70) Rinehart, K. L.; Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Hughes, R. G.; Mizesak, S. A.; Scahill T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 1524 - 1526.
- (71) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, *5*, 613 - 663.
- (72) Hermkens, P. H.; Maarseveen, H. V.; Scheeren, J. W.; Kruse, C. G. *Eur. Pat. Appl.* EP 401, 929, **1990**; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 247324h.
- (73) Adesanya, S. A. ; Chabani, M. ; Pais, M. ; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 525 - 527.
- (74) Skinner, W. A.; Parkhurst, R. M. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2251 - 2253.
- (75) Beck, O.; Repke, D. B.; Faull, K. F. *Biomed. Environm. Mass Spectrom.* **1986**, *13*, 469 - 472.
- (76) Bosin, T.; Borg, S.; Faull, K. F. *Alcohol.* **1989**, *5*, 505 - 511.
- (77) Peura, P.; Kari, L.; Airaksinen, M. M. *Biomed. Mass. Spectrom.* **1980**, *7*, 553 - 555.
- (78) Peura, P. ; Johnson, J. V. ; Yost, R. A. ; Faull, K. F. *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 847 - 852.
- (79) Rommelspacher, H.; Damm, H.; Lutter, S.; Schmidt, L. G.; Otto, M.; Sachs-Ericson, N.; Schmidt, G. *Alcohol.* **1990**, *7*, 27 - 31.
- (80) Schouten, M. R.; Bruinvels, J. *Anal. Biochem.* **1985**, *147*, 401 - 409.

- (81) Susilo, R.; Rommelspacher, H.; Höfle, G. *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 1793 - 1800.
- (82) Schultes, R. E. *Science.* **1969**, *163*, 245 - 254.
- (83) Susilo, R. *Pharm. uns. Zeit.* **1994**, *23*, 303 - 311.
- (84) Daunderer, M. *Drogenhandbuch für Klinik und Praxis*. Kap. 111-3.3, Ecomed, Landsberg. **1993**, 1 - 52.
- (85) Ho, B. T.; McIsaac, W. M.; Tansey, L. W.; Walker, K. E. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2963 - 2967.
- (86) Gryglewski, R. J.; Misztal, S. H.; Splawinsky, J. A.; Panczenko, B. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 471 - 474.
- (87) Gabowska, M.; Antkiewicz, L.; Michaluk, J. *Diss. Pharm. Pharmakol.* **1972**, *24*, 423 - 433; *Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 67012j.
- (88) Misztal, S.; Boksa, J.; Chojnacka, W. E.; Tatarczynska, E.; Wiczynska, B. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1986**, *38*, 555 - 565; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 109181 p.
- (89) Mokrosz, L.L.; Dukat, M.; Misztal, S.; Chojnacka-Wojcik, E.; Tatarczynska, E. *Pharmazie.* **1990**, *45*, 765 - 767.
- (90) Hayashi, M.; Horiguchi, A.; Kawashima, Y.; Watanabe, Y.; Hatayama, K. JP 03, 287, 586 [91, 287, 5861], **1991**; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 234613e.
- (91) Szantay, C.; Honty, K. in *The Monoterpenoid Indole Alkaloids, Supplementary Volume* (Hrsg.: J. A. Saxton), John Wiley & Sons, New York, **1994**, 161 - 216.
- (92) Herbert, R. B. in *The Monoterpenoid Indole Alkaloids, Supplementary Volume* (Hrsg.: L. A. Saxton), John Wiley & Sons, New York, **1983**, 1 - 46.
- (93) Lounasmaa, M.; Galambos, J. in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Compounds* (Hrsg.: H. G. W. Herz, G. W. Kirby, C. Tann), Springer, New York, **1989**, 89 - 115.
- (94) Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2003 - 2004.

- (95) Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner G. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 3325 - 3342.
- (96) Narayanan, K.; Schindler, L.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 359 - 365.
- (97) Narayanan, K.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3397 - 3400.
- (98) Nakagawa, N.; Kawate, T.; Yamazaki, H.; Hino, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 991 - 992.
- (99) Jahangir, X.; MacLean, D.; Brook, M. A.; Holland, H. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1608 - 1609.
- (100) Meyers, A. I.; Gottlieb, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5659 - 5662.
- (101) Genin, D. ; Andriamialisoa, R. Z. ; Langlois, N. ; Langlois, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 353 - 356.
- (102) Bracher, F.; Hildebrand, D. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*. **1994**, *327*, 121 - 122.
- (103) Mahboobi, S.; Koller, M.; KC, S. K.; Popp, A.; Schollmeyer, D. *Tetrahedron: Assymetrie*. **1998**, (9), *13*, 2369 - 2376.
- (104) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Colonna, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1980**, *1*, 2422 - 2424.
- (105) Colonna, S.; Re, A.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1981**, *1*, 547 - 552.
- (106) Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, *13*, 625 - 628.
- (107) Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chemie*. **1984**, *96*, 305 - 306.
- (108) Colonna, S.; Hiemstra, H.; H.Wynberg. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 238 - 239.
- (109) Hermann, K.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238 - 2244.
- (110) Matsumoto, K.; Uchida, T. *Chem. Lett.* **1981**, 1673 - 1676.
- (111) Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; M.Simon; Seebach, D. *Synthesis*. **1993**, 1271 - 1290.
- (112) Mukaiyama, T.; Hirako, Y.; Takeda, V. *Chem. Lett.* **1978**, 461 - 464.

- (113) Blarer, S. J.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3086 - 3096.
- (114) d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1992**, *3*, 459 - 505.
- (115) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. in *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Hrsg.; Interscience Publication J. Wiley & Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1989**; *19*, 227 - 407 und dort zitierte Lit.
- (116) Mahboobi, S. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*.EN; **1992**, *325*, *4*, 249 - 250.
- (117) Melton, J.; McMurry, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138 - 2139.
- (118) Soe, T.; Kawate, T.; Fukui, N.; Nakagawa, M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1857 - 1860.
- (119) Hino, T.; Hasegawa, A.; Liu, J.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 59 - 64.
- (120) Kawate, T.; Nakagawa, M.; Ogate, K.; Hino, T. *Heterocycles*. **1992**, *33*, 801 - 811.
- (121) Akimoto, H.; Okamura, K.; Yui, M.; Shioiri, T.; Kuramoto, M.; Kikugawa, Y.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2614 - 2623.
- (122) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; McNaghten, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 185 - 187.
- (123) Misztal, S. *Diss. Pharm. Pharmacol.* **1970**, *22*, 127 - 132; *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 87819c.
- (124) Misztal, S.; Dukat, M. *Heterocycles*. **1985**, *23*, 2271.
- (125) Ho, B. T.; Walker, K. E. *Org. Synth.* **1968**, *51*, 136 - 138.
- (126) Vejdelek, Z. J.; Treka, V.; Prativa, M. *J. Med. Chem.* **1961**, *3*, 427 - 431.
- (127) Han, S. Y.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P. *Heterocycles*. **1985**, *23*, 1671 - 1673.
- (128) Singh, H.; Sarin, R. *J. Chem. Research*. **1988**, 322 - 323.
- (129) Hino, T.; Lai, Z.; Seki, H.; Hara, R.; Kuramochi, T.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 2596 - 2600.
- (130) Still, L. W. J.; McNulty, J. *Heterocycles*. **1989**, *29*, 2057 - 2059.

- (131) McNulty, J.; Still, I. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4875 - 4878.
- (132) Ohmoto, T.; Koike, K. *Shoyakugaku Zasshi.* **1998**, 42, 160 - 162; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 111567z.
- (133) Behforouz, M.; Merriman, R. L. US Patent 5, 646, 150, **1997**; *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 149043q.
- (134) Molina, P.; Fresneda, P. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 1819 - 1822.
- (135) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Garcia-Zafra, S.; Almendros, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8851 - 8854.
- (136) Seidelmann, D.; Huth, A.; Ottow, E.; Olesen, P. H.; Tumer, J.; Hillman, M.; Cole, B. (Schering AG), Ger. Offen. **1996**, 19, 514, 524. *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 8106e.
- (137) Braestrup, C.; Nielsen, M.; Olsen, C. E. *Proc. Natl. Sci. USA.* **1980**, 77, 2288 - 2292.
- (138) Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, B.; Mulzer, J. *Synthesis.* **1995**, 1225 - 1227.
- (139) Pommier, Y.; McDonald, T. L.; Madalengoitia, L.S. U.S. Patent 5, 622, 960, **1997**; *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 343431j.
- (140) Daugan, C.-M.; Labaudiniere, R. F. (Glaxo Wellcome), PTC Int. Appl. 96132003, **1996**; *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 18895a.
- (141) Cheng, C. C. *Structurat Aspects of Antineoplastic Agents - A New Approach in Progress in Medicinal Chemise*, B. W. G. P. Ellis, 25, Elsevier, Amsterdam, **1988**, Chap. 2.
- (142) Pettit, G. R.; Pierson, F. H.; Herald, C. L. *Anticancer Drugs from Animals, Plants and Microorganisms*, Wiley Interscience, New York, **1994**.
- (143) Honda, T.; Kato, M.; Inoue, M.; Shimamoto, T.; Shima, K.; Nakanishi, T.; Yoshida, T.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1295 - 1305.
- (144) Kansal, V. K.; Potier, P. *Tetrahedron.* **1986**, 42, 2389 - 2408.
- (145) Gerzon, K. *"Dimeric Catharanthus Alkaloids" in Medicinal Chemistry a Series of Monographs*, 16, Academic Press, New York, **1980**.

- (146) Hsiang, Y. H.; Liu, L. F.; Wall, M. E.; Wani, M. C.; Nicholas, A. W.; Manikumar, G.; Kirshenbaum, S.; Silber, R.; Potmesil, M.; *Cancer Res.* **1989**, *49*, 4385-4389.
- (147) Hsiang, Y. H.; Hertzberg, R.; Hecht, S.; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873 - 14878.
- (148) Shen, W.; Coburn, C. A.; Bommann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611 - 617.
- (149) Lindgren, G.; Bohlin, L.; Bergman, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3283 - 3284.
- (150) Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Novellino, E. *J. Nat. Products.* **1985**, *48*, 924 - 927.
- (151) Tomasz, M.; Lipman, R.; McGuiness, B. F.; Nakanishi, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5892 - 5896.
- (152) Lazurjevski, G.; Terentjeva, I. *Heterocycles.* **1976**, *4*, 1783 - 1816.
- (153) Baumgarth, M. *Chem. Ztg.* **1973**, *97*, 217 - 228.
- (154) Vember, P. A.; Terent'eva, I. V.; Lazurevskii, G. *Khim. Prir. Soedin.* **1967**, *4*, 249 - 253, *Chem. Abstr.* **1967**, *67*, 108816t.
- (155) Terent'eva, I. V.; Lazurevskii, G. V.; Shirshova, T. I. *Khim. Prir. Soedin.* **1969**, *5*, 397 - 404, *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 67166p.
- (156) Vember, P. A.; Terent'eva, I. V.; Ul'yanova, A. V. *Khim. Prir. Soedin.* **1968**, *4*, 98 - 101, *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 77569z.
- (157) Shirshova, T. I.; Terent'eva, I. V. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1972**, *8*, 987 - 990, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 140396y.
- (158) Müller, W. H.; Preuß, R.; Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2424 - 2432.
- (159) Leete, E. J. *Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 821 - 822.
- (160) Mahboobi, S.; Wiegrebe, W.; Popp, A. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 577 - 579.
- (161) Mahboobi, S.; Eluwa, S.; Koller, M.; Popp, A.; Schollmeyer, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, *5*, 1177 - 1186.
- (162) Mahboobi, S.; Dove, S.; Bednarski, P.; Kuhr, S.; Burgemeister, T.; Schollmeyer, D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 587 - 591 und dort zitierte Lit..

- (163) Baker, B. J. in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Hrsg.; Wiley: New York, **1996**, 10, 357 - 407.
- (164) Alvarez, M.; Salas, M. *Heterocycles*. **1991**, 32, 1391 - 1429.
- (165) Sundberg, R. R. in *The Chemistry of Indoles*. Academic Press: London. **1970**, 67.
- (166) Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett*. **1996**, 1047 - 1048.
- (167) Remers, W. A. *Indoles Part One*. Wiley-Interscience: New York, London, Sydney, Toronto. **1972**, 25.
- (168) Oddo, B. *Gazz. Chim. Ital.* **1911**, 41, 222 - 234.
- (169) Oddo, B.; Sessa, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1911**, 41, 234 - 248.
- (170) Oddo, B. *Chem. Ber.* **1910**, 43, 1012 - 1021.
- (171) Cardillo, B.; Casnati, G.; Pochini, A.; Ricca, A. *Tetrahedron*. **1967**, 23, 3771 - 3783.
- (172) Reinecke, M. G.; Johnson, H. W.; Sebastian, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 18, 1183 - 1187.
- (173) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, 6, 151 - 190.
- (174) Mahboobi, S.; Burgemeister, T.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 33 - 38 und dort zitierte Lit..
- (175) McNulty, J.; Still, I. W. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 1, 1329 - 1338.
- (176) Mahboobi, S.; Seidl, E.; Eibler, E.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 679 - 683 und dort zitierte Lit..
- (177) Kong, Y. C.; Kim, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, (4), 911 - 916.
- (178) Mahboobi, S.; Popp, A.; Burgemeister, T.; Schollmeyer, D. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, 9, 2369 - 2376.
- (179) Heinisch, G.; Loetsch, G. SYNTBF. *Synthesis*. EN; **1988**, 2, 119 - 121.
- (180) Houminer, Y.; Southwick, E. W.; Williams, D. L. JHTCAD. *J. Heterocycl. Chem.* EN; **1986**, 23, 497 - 500.

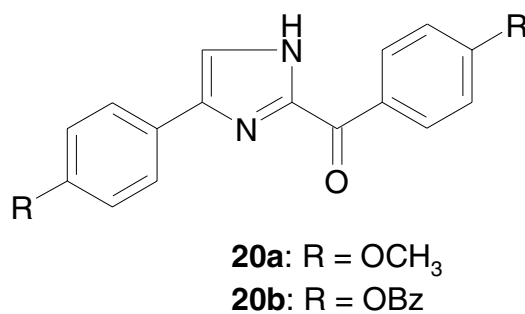
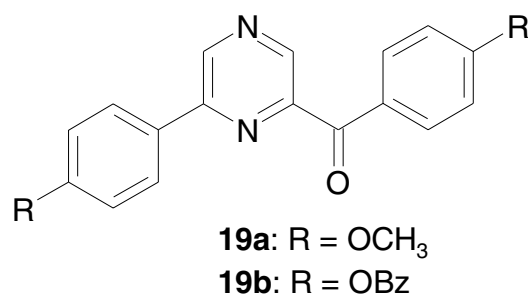
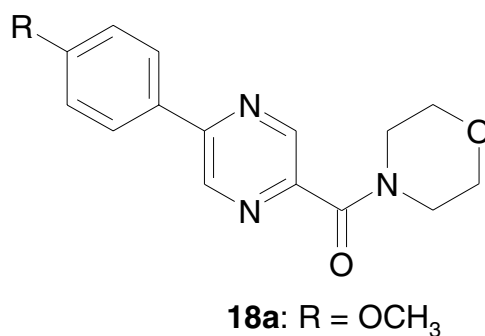
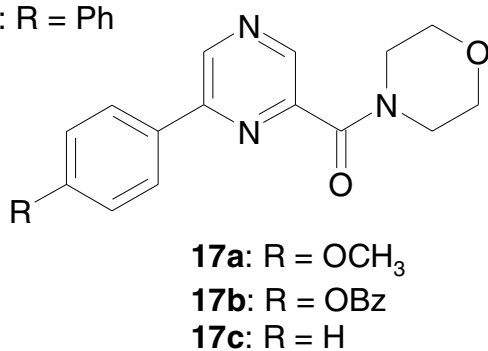
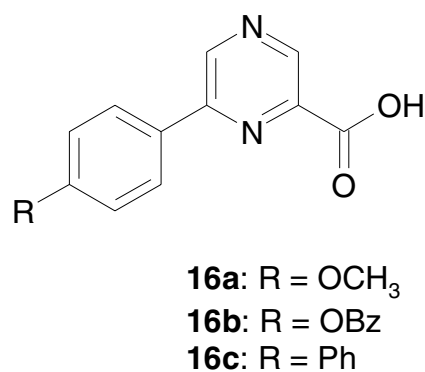
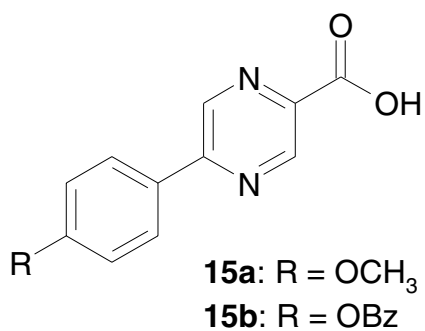
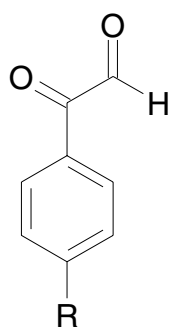
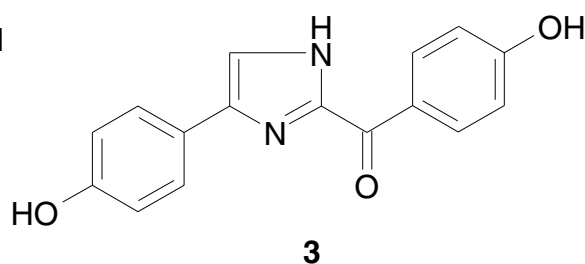
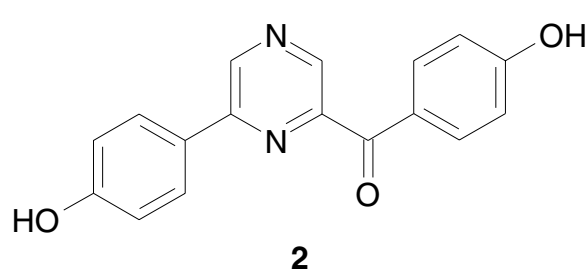
- (181) Figadere, Bruno; Norman, Anthony W.; Henry, Helen L.; Koeffler, H. Phillip; Zhou, Jian-Yuan; Okamura, William H.; JMCMAR; *J. Med. Chem. EN*; **1991**, 34, 8, 2452 - 2463.
- (182) Matthews, J. S. *Biochim. Biophys. Acta*. **1963**, 69, 163 - 166.
- (183) Schultz, O.-E.; Strauss, D. *Arzneim.-Forsch.* **1955**, 5, 342 - 345.
- (184) Autorenkollektiv *Organikum*. 18 Aufl.; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin, **1990**.

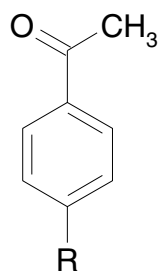
6 Anhang

6.1 Formelübersichten

In der Formelübersicht sind nur neue oder auf anderem Weg als in der Lit. synthetisierte Verbindungen aufgeführt.

6.1.1 Formelübersicht Kapitel 1

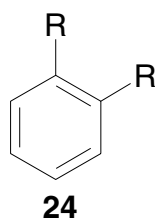




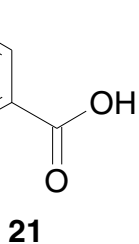
13a: R = OCH₃

13b: R = OBz

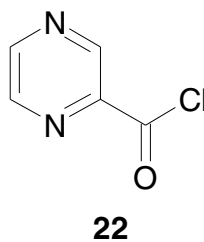
13c: R = Ph



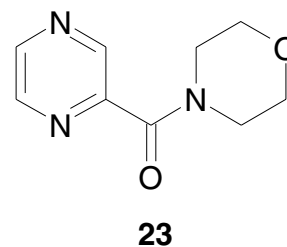
24



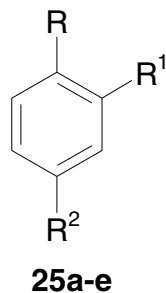
21



22



23



25a-e

25a: R = R¹ = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, R² = I

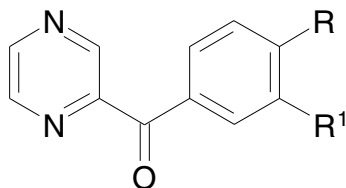
25b: R = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, R¹ = H, R² = I

25c: R = R¹ = H, R² = Br

25d: R = OCH₃, R¹ = H, R² = Br

25e: R = R¹ = OCH₃, R² = Br

R = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃



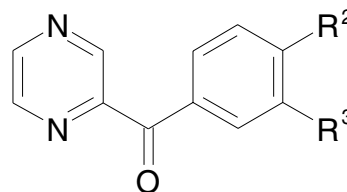
26: R = R¹ = OCH₃

27: R = R¹ = H

28: R = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, R¹ = H

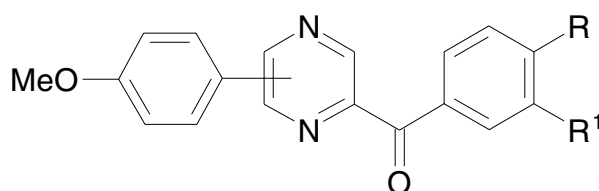
29: R = R¹ = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃

30: R = OCH₃, R¹ = H



31: R² = OH, R³ = H

32: R² = R³ = OH



33: R = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, R¹ = H

34: R = OBz, R¹ = H

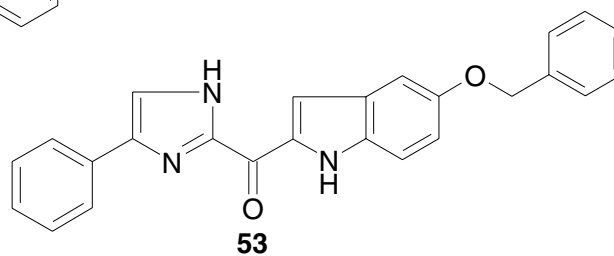
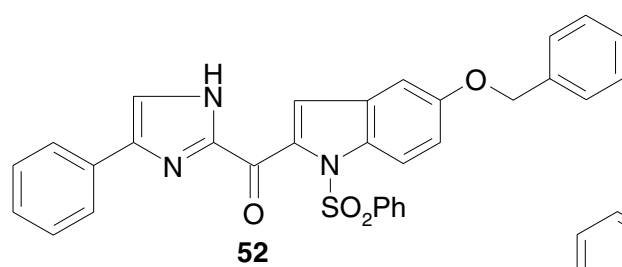
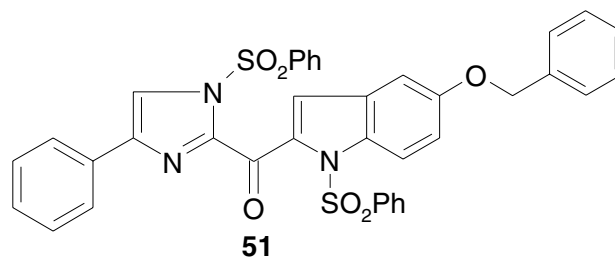
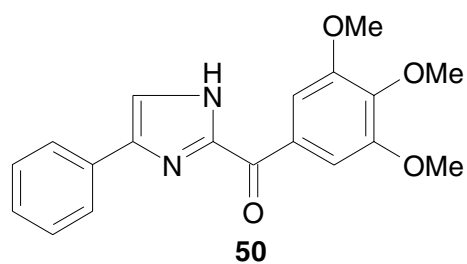
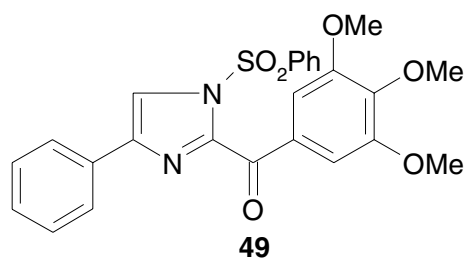
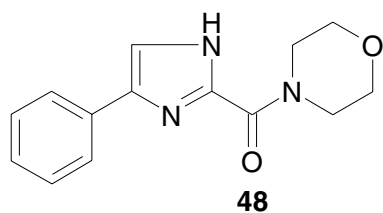
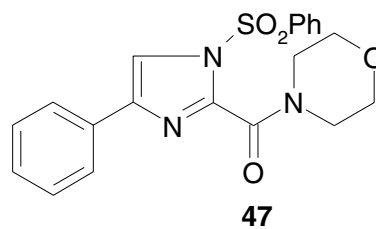
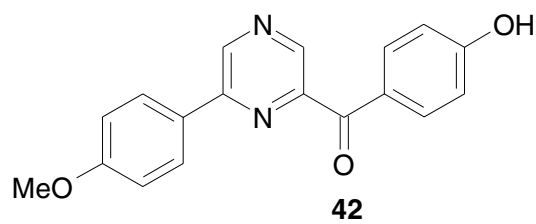
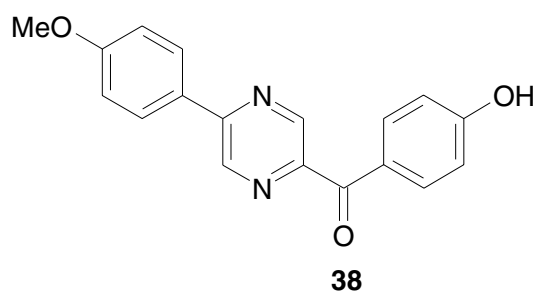
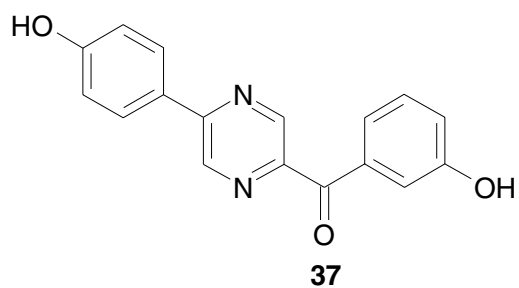
35: R = OCH₃, R¹ = H

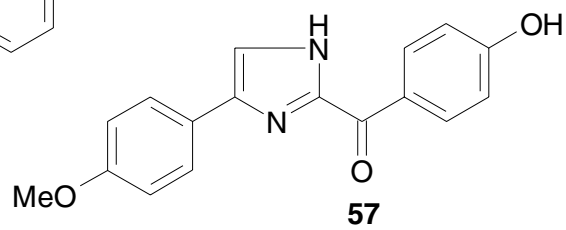
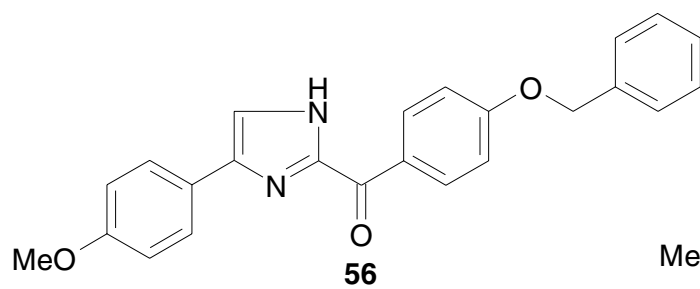
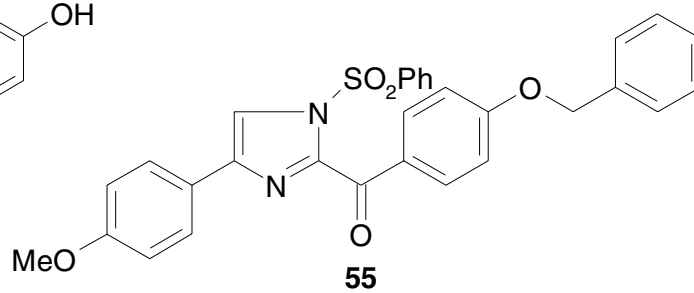
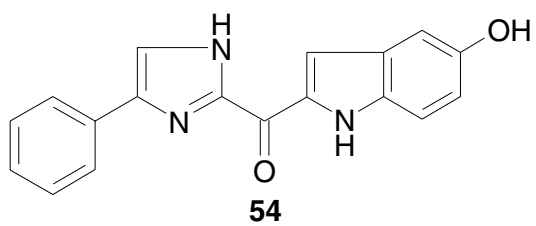
36: R = H, R¹ = OCH₃

39: R = OCH₃, R¹ = H

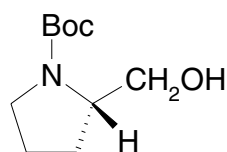
40: R = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, R¹ = H

41: R = OCH₃, R¹ = OH

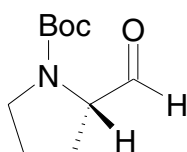




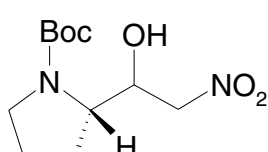
6.1.2 Formelübersicht Kapitel 2



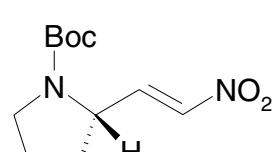
79



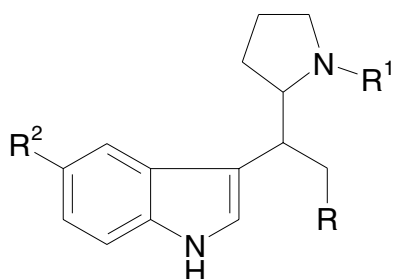
80



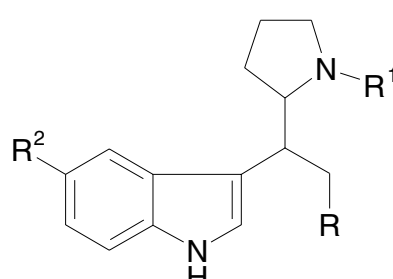
81



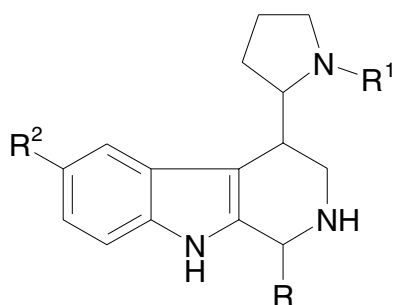
82



- 110:** R = NO₂, R¹ = Boc, R² = H
110a: R = NO₂, R¹ = Boc, R² = OCH₃
110b: R = NO₂, R¹ = H, R² = H

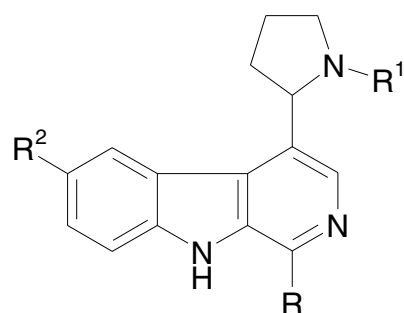


- 111:** R = NH₂, R¹ = Boc, R² = H
111a: R = NH₂, R¹ = Boc, R² = OCH₃
111b: R = NH₂, R¹ = CH₃, R² = H

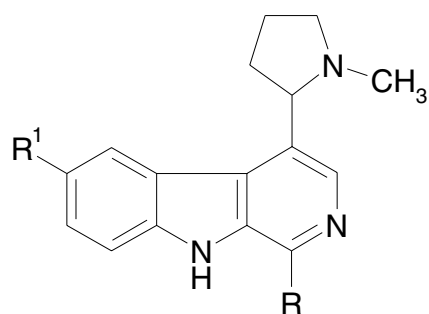


112a-r

- 112a:** R = Ph, R¹ = Boc, R² = H
112b: R = Ph, R¹ = Boc, R² = OCH₃
112c: R = Ph, R¹ = H, R² = OCH₃
112d: R = 4-C₂H₅O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112e: R = 4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112f: R = 3,4,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112g: R = 4-*t*-CH₃(CH₂)₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112h: R = 3-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112i: R = 2-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112j: R = 2,3-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112k: R = 3,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112l: R = 2,4,6-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112m: R = 2,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112n: R = 2,4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112o: R = 3,4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112p: R = 2,4,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112q: R = 2,6-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
112r: R = 2,3,4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H

**113a-ff**

- 113a:** R = Ph, R¹ = Boc, R² = H
113b: R = Ph, R¹ = Boc, R² = OCH₃
113c: R = Ph, R¹ = H, R² = OCH₃
113e: R = 4-C₂H₅O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113g: R = 4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113i: R = 3,4,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113k: R = 4-*t*-CH₃(CH₂)₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113l: R = 3-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113n: R = 2-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113p: R = 2,3-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113r: R = 3,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113t: R = 2,4,6-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113v: R = 2,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113x: R = 2,4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113z: R = 3,4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113bb: R = 2,4,5-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113ee: R = 2,6-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H
113ff: R = 2,3,4-CH₃O-Ph, R¹ = Boc, R² = H

**114d-gg**

- 114d:** R = Ph, R¹ = H
114f: R = 4-C₂H₅O-Ph, R¹ = H
114h: R = 4-CH₃O-Ph, R¹ = H
114j: R = 3,4,5-CH₃O-Ph, R¹ = H
114m: R = 3-CH₃O-Ph, R¹ = H
114o: R = 2-CH₃O-Ph, R¹ = H
114q: R = 2,3-CH₃O-Ph, R¹ = H
114s: R = 3,5-CH₃O-Ph, R¹ = H
114u: R = 2,4,6-CH₃O-Ph, R¹ = H
114w: R = 2,5-CH₃O-Ph, R¹ = H
114y: R = 2,4-CH₃O-Ph, R¹ = H
114aa: R = 3,4-CH₃O-Ph, R¹ = H
114cc: R = 2,4,5-CH₃O-Ph, R¹ = H
114dd: R = Ph, R¹ = OCH₃
114gg: R = 2,3,4-CH₃O-Ph, R¹ = H

6.1.3 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen von 44aKristalldaten für 44a

Summenformel	$C_{15}H_{12}N_2O_2S$
Molgewicht	$284.34 \text{ g mol}^{-1}$
Kristallgröße	$0.60 \times 0.40 \times 0.04 \text{ mm}^3$
Absorption	$\mu = 0.249 \text{ mm}^{-1}$
Raumgruppe	P n (monoklin)
Gitterkonstanten	$a = 5.9395(6) \text{ \AA}$
(berechnet aus	$b = 12.5227(9) \text{ \AA}$ $\beta = 99.236(12) \text{ deg.}$
25 Reflexen mit	$c = 8.9360(9) \text{ \AA}$
$65^\circ < \theta < 75^\circ$)	$V = 656.03(11) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$ $F(000) = 296$
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.439 \text{ g cm}^{-3}$
Temperatur	$173(1) \text{ K}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE-IPDS
Strahlung	Mo-K $_{\alpha}$ Graphitmonochromator
Wellenlänge	0.71073 \AA
Scan - Typ	Rotation
Meßbereich	$2.82^\circ \leq \theta \leq 25.94^\circ$, $-7 \leq h \leq 7$, $-15 \leq k \leq 15$, $-10 \leq l \leq 10$
Reflexzahl:	
gemessen	8961 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	2494 $R_{\text{int}} = 0.0353\%$
beobachtete	2456 ($F^2 / \sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)

Verfeinerung Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 181 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung:
 $w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0627 \cdot P)^2 + 0.0102 \cdot P]$
wobei $P = (F_o^2 + 2 \cdot F_c^2)/3$
Wasserstoffatome sind geometrisch lokalisiert und reitend isotrop verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop erfeinert.

Absolute

Konfiguration: $x = 0.01(5)$ (Flack Parameter)

Diskrepanzfaktor $wR2 = 0.0778$ ($R1 = 0.0298$ für beobachtete Reflexe und 0.0301 für alle Reflexe)

Fitgüte $S = 1.091$

maximale Änderung

der Parameter $0.000 \cdot \text{e.s.d.}$

maximale Peakhöhe

in diff. Fouriersynthese $0.334, -0.206 \text{ eÅ}^{-3}$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} \cdot a_i^* \cdot a_j^* \cdot a_i \cdot a_j$$

Atom	X	Y	Z	U_{eq}
S(1)	-1623(1)	116(1)	-6294(1)	28(1)
O(1)	-522(3)	108(1)	-7599(2)	37(1)
O(2)	-4041(2)	63(1)	-6415(2)	37(1)
N(1)	-635(2)	-979(1)	-5308(1)	27(1)
N(2)	1794(2)	-2230(1)	-4369(2)	31(1)
C(1)	-564(3)	1192(1)	-5132(2)	27(1)
C(2)	1514(3)	1628(1)	-5296(2)	32(1)
C(3)	2307(3)	2489(2)	-4387(2)	39(1)
C(4)	1042(4)	2892(2)	-3343(2)	42(1)
C(5)	-1024(4)	2435(2)	-3193(2)	40(1)
C(6)	-1864(3)	1573(1)	-4080(2)	34(1)
C(7)	1512(3)	-1389(1)	-5225(2)	29(1)

C(8)	-1786(3)	-1615(1)	-4401(2)	27(1)
C(9)	-269(3)	-2384(1)	-3848(2)	26(1)
C(10)	-606(3)	-3284(1)	-2850(2)	26(1)
C(11)	-2771(3)	-3715(1)	-2853(2)	30(1)
C(12)	-3060(3)	-4576(2)	-1944(2)	33(1)
C(13)	-1211(4)	-5007(1)	-987(2)	34(1)
C(14)	931(3)	-4570(2)	-951(2)	36(1)
C(15)	1244(3)	-3714(1)	-1881(2)	31(1)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S(1)	31(1)	27(1)	24(1)	4(1)	2(1)	2(1)
O(1)	48(1)	35(1)	27(1)	4(1)	6(1)	1(1)
O(2)	32(1)	35(1)	40(1)	6(1)	-3(1)	2(1)
N(1)	28(1)	27(1)	25(1)	3(1)	3(1)	1(1)
N(2)	28(1)	32(1)	34(1)	3(1)	6(1)	3(1)
C(1)	31(1)	24(1)	27(1)	5(1)	5(1)	3(1)
C(2)	33(1)	30(1)	35(1)	3(1)	10(1)	0(1)
C(3)	36(1)	33(1)	48(1)	3(1)	9(1)	-5(1)
C(4)	55(1)	31(1)	41(1)	-4(1)	9(1)	-5(1)
C(5)	54(1)	32(1)	39(1)	-3(1)	20(1)	1(1)
C(6)	34(1)	33(1)	38(1)	2(1)	13(1)	1(1)
C(7)	28(1)	30(1)	31(1)	3(1)	6(1)	1(1)
C(8)	27(1)	27(1)	26(1)	4(1)	6(1)	1(1)
C(9)	28(1)	24(1)	25(1)	-4(1)	2(1)	-1(1)
C(10)	32(1)	23(1)	24(1)	-2(1)	5(1)	3(1)
C(11)	31(1)	28(1)	30(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(12)	33(1)	28(1)	40(1)	-2(1)	8(1)	-2(1)
C(13)	40(1)	26(1)	37(1)	6(1)	11(1)	4(1)
C(14)	35(1)	36(1)	36(1)	8(1)	6(1)	10(1)
C(15)	28(1)	32(1)	33(1)	3(1)	6(1)	3(1)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H(2A)	2360	1352	-5997	38
H(3A)	3701	2798	-4480	46
H(4A)	1586	3472	-2741	50
H(5A)	-1863	2710	-2488	48
H(6A)	-3250	1258	-3978	41
H(7A)	2633	-1100	-5721	35
H(8A)	-3271	-1531	-4214	32
H(11A)	-4026	-3420	-3472	36
H(12A)	-4503	-4871	-1971	40
H(13A)	-1414	-5588	-373	41
H(14A)	2169	-4850	-301	43
H(15A)	2693	-3426	-1858	37